

**MENINGITIS TUBERCULOSA
IM ERWACHSENENALTER AB 16 JAHREN**

Gerhard Schönefeld

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0002

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor : Professor Dr. A. Schrader

MENINGITIS TUBERCULOSA IM ERWACHSENENALTER AB 16 JAHREN

INAUGURAL-DISSERTATION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GERHARD SCHÖNEFELD

aus

Berlin

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frick

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 26. 10. 1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinem Freunde

Hans Otto Boldt

und seiner Frau Lilly Doris

in Dankbarkeit

Meningitis tuberculosa im Erwachsenenalter ab 16 Jahren

Gliederung	Seite
------------	-------

1. Einleitung

<u>1.1.</u>	Allgemeines zur Tuberkulose	7
<u>1.2.</u>	Geschichtlicher Überblick	8
<u>1.3.</u>	Problem und Fragestellung	11
<u>1.4.</u>	Definition und Abgrenzung des Themas, Material und Methodik	13

2. Allgemeine Tbc - Statistik und Auswertung des eigenen Krankengutes mit Meningitis- Tbc

<u>2.1.</u>	Erläuterung der Tbc- Statistik mit besonderer Berücksichtigung der Meningitis tuberculosa	14
<u>2.2.</u>	Morbidität und Mortalität der Meningitis-Tbc mit Länderverteilung	20
<u>2.3.</u>	Lebensalter und Geschlechtsverteilung	23
<u>2.4.</u>	Morbidität und Mortalität in Unterscheidungsgruppen von Alter und Geschlecht bei Erkrankungen an Meningitis tuberculosa in München, Bayern und der Bundesrepublik Deutschland von 1948 bis 1974 und internationale statistische Aspekte.	25

<u>2.5.</u>	BCG- Impfung	40
<u>2.6.</u>	Tbc- Vorsorgeuntersuchung und Tuberculin- Test	41
<u>2.7.</u>	Tbc- Erkrankungen der Familie, Form der Tbc und Umgebungseinflüsse	42
<u>2.8.</u>	Eigene frühere oder spätere Organ-Tbc	44
<u>2.9.</u>	Wesentliche Vor-und Begleitkrankheiten aus- schließlich einer Organ- Tbc	46
<u>2.10.</u>	Berufe vor der Krankheit	50
<u>2.11</u>	Zeitraum der Klinikaufenthalte und Nach- beobachtungszeit	51
<u>2.12.</u>	Meningitis tuberculosa und Schwangerschaft	53
<u>3.</u>	<u>Tbc- Bakteriologie</u>	55
<u>4.</u>	<u>Pathologie der Meningitis- Tbc</u>	
<u>4.1.</u>	Pathogenese und Manifestation	58
<u>4.2.</u>	Makroskopische und mikroskopische Pathologie an Hirn und Rückenmark mit Ver- änderungen an den Meningen und Gefäßbeteili- gung	62
<u>4.3.</u>	Komplikationen und Folgekrankheiten und deren klinische Bedeutung	65
<u>5.</u>	<u>Auswertung klinischer und literarischer Daten aus Anamnese, Symptomatologie, Diagnose und Differential- diagnose</u>	

<u>5.1.</u>	Anamnese: Länge, Entwicklung und Charakteristika	71
<u>5.2.</u>	Prodromalerscheinungen und krankheitsauslösende Faktoren	72
<u>5.3.</u>	Allgemeinzustand und Organbefund einschließlich gleichzeitiger Organ- Tbc bei der Aufnahme	74
<u>5.4.</u>	Beschwerden und Symptomatologie	74
<u>5.5.</u>	Diagnose und Differentialdiagnose	78
 <u>6. Klinikverlauf mit prä- und posttherapeutischem Vergleich</u>		
<u>6.1.</u>	Klinisch- neurologischer Untersuchungsbefund	84
<u>6.1.1.</u>	Nackensteife	85
<u>6.1.2.</u>	Augenmuskelsymptome	85
<u>6.1.3.</u>	Pupillenveränderungen	86
<u>6.1.4.</u>	Fundus	86
<u>6.1.5.</u>	Andere Hirnnervensymptome	86
<u>6.1.6.</u>	Reflexe	87
<u>6.1.7.</u>	Pyramidenbahnzeichen	87
<u>6.1.8.</u>	Paresen	87
<u>6.1.9.</u>	Koordinationsstörungen	87
<u>6.1.10.</u>	Andere neurologische Symptome	87
<u>6.2.</u>	Psychischer Befund	88
<u>6.3.</u>	Laborwerte	89
<u>6.4.</u>	Liquorbefunde vor, während und nach der Therapie	90
<u>6.4.1.</u>	Zellzahl	94
<u>6.4.2.</u>	Zelldifferenzierung	96
<u>6.4.3.</u>	Gesamteiweiß	96

<u>6.4.4.</u>	Mastixkurve	97
<u>6.4.5.</u>	Elektrophorese	97
<u>6.4.6.</u>	Liquorzucker, Chloride	97
<u>6.4.7.</u>	Bakteriennachweis	99
<u>6.5.</u>	Korrelation der Liquorbefunde zum klini- schen Bild und Verlauf	101
<u>6.6.</u>	Tuberculin- Reaktionen	102
<u>6.7.</u>	EEG- Befund im Verlauf	106
<u>6.8.</u>	Röntgenbefund	108

7. Therapie: Art, Wirkung und Ergebnisse

<u>7.1.</u>	Allgemeine pharmakologische Therapie und spezielle Therapieformen	111
<u>7.2.</u>	Kriterien für die Behandlungsmethode und praktische Behandlungsgrundsätze	114
<u>7.3.</u>	Zeiträume der medikamentösen Behandlung	123
<u>7.4.</u>	Gesamtdosis	124
<u>7.5.</u>	Welche Therapie bringt welche Ergebnisse ?	125
<u>7.5.1.</u>	Ausheilung	126
<u>7.5.2.</u>	Komplikationen, Therapieschäden	127
<u>7.5.3.</u>	Rezidive	129
<u>7.5.4.</u>	Defektheilung, subjektive Beschwerden, Spätschäden, Anfälle, Folgekrankheiten	131
<u>7.5.5.</u>	Todesursachen und Sektionsergebnisse	134
<u>7.6.</u>	Posttherapeutische Kontrolle und Rezidiv- prophylaxe	136
<u>7.7.</u>	Einfluß des Zeitfaktors auf die klinische und symptomatische Heilung	137

8. Prognose

<u>8.1.</u> Aus der Länge der Anamnese	138
<u>8.2.</u> In Abhängigkeit von Faktoren im akuten Krankheitsstadium	138
<u>8.3.</u> Aus Art und Länge der Therapie und klinischem Verlauf	139
<u>8.4.</u> Aus den Liquorwerten	139
<u>8.5.</u> Soziale Begutachtung, Erwerbsminderung und Rehabilitation	140

<u>9. Zusammenfassung</u>	141
---------------------------	-----

<u>10. Literaturverzeichnis</u>	151
---------------------------------	-----

11. Lebenslauf

Meningitis tuberculosa im Erwachsenenalter ab 16 Jahren

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zur Tuberkulose

Als Tuberkulose gelten Erkrankungen, die durch Mycobakterien im Sinne eines spezifisch entzündlichen Prozesses verursacht werden (14, 62). Die Betrachtung der Allgemeinerkrankung lenkt die Aufmerksamkeit aus dem Rahmen der primären Lungenmanifestation über die hämatogene Streuung des säurefesten Bazillus schnell in den extrapulmonalen Formenkreis. Dort fällt wegen der eindrucksvollen Schwere der klinisch- neurologischen Erscheinungen und des Verlaufes mit früher Mortalität und schlechter Prognose die tuberkulöse Meningitis auf.

Die Akademietagung für öffentliches Gesundheitswesen im Tuberkulose- Zentralkrankenhaus Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern vom 22.4.1972 bekundet aktuell, daß seit 1970 die Tuberkulose der Atmungsorgane bei jungen Leuten ständig zugenommen hat, wenn - gleich über alle Altersgruppen verteilt ein Rückgang der Tbc zu verzeichnen ist (17, 104). Nach Feststellung des Bayerischen Landesamtes für Statistik ist die Tbc-

Sterblichkeit bei den 15- 25- jährigen in der Zeit von 1967- 71 um etwa 30% angestiegen. Diese in einem modernen Gesundheitswesen erschreckende Zunahme bei Jugendlichen kann die Anbahnung einer neuen Tuberkuloseepidemie bedeuten und erinnert an die Zeit der Jahrhundertwende, als 11,8% aller Kranken in Deutschland an Tuberkulose litten gegenüber 0,9 % im Jahre 1971.

1.2. Geschichtlicher Überblick

Die bisher ältesten direkten Zeugnisse tuberkulöser Prozesse in Europa liegen etwa aus dem Jahre 5000 vor Christi Geburt vor. Eine unverkennbare Wirbelkaries aus dem Neolithicum von Heidelberg liefert den Beweis für die individuelle und historische Existenz der Tbc. Später gibt es nicht nur ausgezeichnete ärztliche Beschreibungen der Phthise-, die Griechen haben mindestens 16 Formen davon benannt- sondern auch populäre Erwähnungen der Krankheit, bei der vor allem das Endstadium in seinen markanten Zügen häufig wieder erkannt wird (93). Erwartungsgemäß finden sich auch im " Corpus Hippocraticum " (Hippokrates 460-377) Beschreibungen, die als Meningitis tuberculosa zu deuten sind, auch wenn man dort nicht von Krankheitseinheiten und Diagnosen spricht, sondern Wert legt auf die

Krankheitszeichen, Prognose und die Therapie.

(68, 79).

MORGAGNI (105) berichtet in seinem berühmten Werk " De sedibus et causis morborum " von einem 13- jährigen Knaben, dessen Geschwister an einer Phthise gestorben waren: " Dieser erkrankte nach einem Lungenleiden mit Kopfschmerzen, erbrach, wurde bewußtlos und starb. Bei der Leichenöffnung befand sich im oberen Teil der rechten Lunge ein Knoten mit einer Höhle, die von einer Masse erfüllt war, welche an Farbe und Weichheit der Marksubstanz des Gehirns glich. Die harte Hirnhaut war an der Basis grau verfärbt und in der Gegend der Sehnerven befand sich eine Flüssigkeit. "

Der englische Arzt Robert WHYTT (166) gibt die erste zutreffende Darstellung der M.t. im Jahre 1768. Er sieht in dieser Erkrankung eine " akute Wassersucht des Gehirns im Gegensatz zum chronischen Hydrozephalus. " Von QUINN (123) wird 1780 die Hyperämie der Hirngefäße für wesentlich gehalten. GÖLLIS (57) wendet sich als Vertreter der deutschen Schule 1815 gegen die Anschauung dieser beiden englischen Forscher und interpretiert die Entstehung eines serösen Ergusses noch als entzündliche Erscheinung der Arachnoidea.

Schwenninger soll als erster 1839 in Deutschland die tuberkulöse Natur von Meningitiden an seinem Sektionsmaterial

nachgewiesen haben.

Nach 1835 klärte vor allem die französische Schule unter RUFZ die tuberkulöse Ätiologie der Krankheit. REICH (127) veranschaulicht in seinem Bericht von 1878 eindrucksvoll die infektiöse Genese:

" In der Zeit vom Sommer bis Herbst 1876 erkrankten und sterben in Neuenburg an Meningitis tuberculosa 10 Kinder, die innerhalb eines Zeitraumes vom 4. April 1875 bis 10. Mai 1876 geboren wurden. Bei sämtlichen Kindern ist eine erbliche Anlage zur Tuberkulose nicht vorhanden. Sie werden alle von der Hebamme Sängler entbunden, die an Lungenphthisis leidet. Am 23. Juli 1876 erliegt sie der Krankheit. Die Hebamme Sängler hatte die Angewohnheit, bei neugeborenen Kindern den Schleim aus den Luftwegen durch Aspiration mit ihrem Mund zu entfernen, auch bei leichten Graden von Asphyxie Luft einzublasen und die Kinder grundsätzlich in einer Weise zu behandeln, die die Möglichkeit einer Mitteilung ihrer Expirationsluft in die Lungen der Kinder wahrscheinlich macht. Aufgrund dieser Verhältnisse kann nicht angenommen werden, daß hier ein zufälliges kumuliertes Auftreten von Meningealtuberkulose vorliegt, wie solche von VIRCHOW beobachtet wurde, sondern es weisen diesselben mit aller Evidenz auf eine bestimmte gemeinsame Quelle und Entstehung hin. Die Ansicht, daß die Tuberkulose eine ansteckende Krankheit ist, ist nicht neu, doch sind

die Angaben zu vereinzelt und nur auf wenige Beobachtungen und Annahmen gestützt. Eine Beobachtung, wie die vorliegende, steht bis jetzt einzig da."

Im Jahre 1893 gelingt es Lichtheim als erstem, Tuberkelbakterien im Liquor des lebenden Patienten nachzuweisen. Von Bierbauer besitzen wir einen eingehenden geschichtlichen Rückblick bis 1871 und von KOCH (85) bis 1913/15.

Der Entwicklung der Tuberkuloseforschung von 1878 bis 1958 widmet BOCHALLI (18) breiten Raum für Persönlichkeiten und Historie. Es sei weiterhin auf die umfangreichen Beiträge von LÖFFLER (93) hingewiesen.

1.3. Problem und Fragestellung

Pathologisch- anatomisch wird besonders die Basis des Hirns mit den Zisternen, der Sylvischen Furche und den dort verlaufenden Hirnnerven befallen. Dies verursacht die vordergründig zu untersuchenden Symptome, und stellt das Problem der breiten Differentialdiagnose aller Meningitiden dar, von denen mindestens 52 Formen häufiger auftreten.

Die Fragestellung im Rahmen der Meningitis- Tbc ist in folgender Weise abgegrenzt:

- 1) Wie äußert sich die nach bestimmten Kriterien (s.u.) gesicherte Meningitis- Tbc ?

- 2) Wie sind die Therapieergebnisse ?
- 3) Lassen sich Unterschiede zwischen den eigenen Kranken einer neurologischen Universitätsklinik und Allgemeinkrankenhäuser herausstellen ?

Es werden einerseits neue literarische und kasuistische Erkenntnisse gesucht, andererseits praktische Ergebnisse, die sich bei der Auswertung aus dem eigenen und auswärtigen Patientengut mit den jetzigen Manifestationsformen der Meningealtuberkulose ableiten lassen.

Das eigene Krankengut soll nach Anamnese, klinischen Untersuchungsbefunden, Laborwerten, Röntgenergebnissen und einzelnen technischen Befunden wie dem EEG und gegebenenfalls nach gesichertem bakteriologischen oder histologischen Befund beleuchtet werden. Die noch vor 30 Jahren im Kindesalter stets tödlich verlaufende Krankheit kann heute völlig ausgeheilt werden. Sie verlangt einen breiten Ansatz zur Beurteilung der richtigen Therapie mit individueller Dosierung. Bei der Besprechung der Therapie sollen krankheitsbedingte und medikamentöse Schäden differenziert werden; denn die Sonderformen und klinisch uncharakteristischen Verläufe bereiten bei Prodromalerscheinungen, dem meningitischen Stadium, dem Lähmungs- und Endstadium Kummer.

1.4. Definition und Abgrenzung des Themas, Material und Methodik

Dieser Beitrag betrachtet die bakteriell- diagnostisch gesicherte meningeale Tuberkulose im Erwachsenenalter ab 16 Jahren. Als diagnostische Auswahlkriterien gelten:

- 1) Bakterieller Nachweis des Erregers im Liquor oder im Sektionspräparat (mikroskopisch, kulturell, Tierversuch)
- 2) Meningitis- Tbc und gleichzeitig bestehende bakteriell belegte andere Organ- Tbc.
- 3) Autoptisch verifizierte Meningitis - Tbc

Es handelt sich um relativ strenge Gesichtspunkte, die nur für diese Untersuchung vertretbar sind, um ein diagnostisch sicheres Krankengut zu erhalten. Im klinischen Alltag muß die Diagnose aus Therapiegründen auch klinisch gestellt werden. Hierfür Anhaltspunkte zu geben, ist eine Absicht der Arbeit. Es werden jeweils die Daten des eigenen Patientengutes aus der Neurologischen Klinik der Universität München sowie von auswärtigem Patientengut anderer Universitäten, Landesversicherungsanstalten, privaten Häusern und solchen der öffentlichen Hand aus den Jahren 1948 bis 1971 ausgewertet und mit ausgewählter zugänglicher Literatur

tur der Jahre 1960 bis 1975 verglichen. Die Klinik wendet sich an 34 Tbc- Zentralen in Bayern, an 12 Landesversicherungsanstalten der BRD und erhält 386 Patientennamen. Von diesen sind 263 Krankengeschichten erreichbar, 93 der geprüften Krankengeschichten erfassen die Diagnose nicht scharf genug und bleiben unberücksichtigt. 170 Fälle sind nach obigen Forderungen verwertbar. Die Krankengeschichten werden nach 78 Ausfallkriterien vor und nach der Therapie untersucht ; 104 Patienten erfüllen die Bedingungen des Erregernachweises aus dem Liquor mikroskopisch, kulturell oder durch Tierversuch.

2. Allgemeine Tbc- Statistik und Auswertung des eigenen Krankengutes mit Meningitis- Tbc

2.1. Erläuterung der statistischen Erfassung von Meningitis- Tbc

Die Aufnahme der M.t. in die Statistik setzt idealerweise ein abgeschlossenes diagnostisches Verfahren voraus, so daß die Ergebnisse einer Kultur oder eines Tierversuches grundsätzlich abzuwarten sind. Dabei soll eine Dreimonatsfrist nach Bekanntwerden des Falles nicht überschritten werden. Jedes Gesundheitsamt erfaßt nur die Fälle, für die es örtlich zuständig ist. Kranke, die sich kürzer als einen

Monat im Zuständigkeitsbereich aufhalten, werden nicht statistisch erfaßt. Bei Patienten mit mehreren Krankheitsformen wird nur die mit Erregernachweis einhergehende, sonst die klinisch bedeutungsvollere Form gezählt.

Die Schlüsselzahl der M.t. bei den statistischen Landesämtern und Gesundheitsämtern wird in Anlehnung an die internationale Klassifikation gestellt: Bis 1967 gehört die M.t. in die Sammelgruppe o2 oder F4 der Tbc von Hirnhäuten, des ZNS und der Miliar- Tbc. Das macht gesonderte exakte Angaben ausschließlich für Fälle von M.t. für den vorhergehenden Zeitraum unmöglich ohne Einbezug der Miliar- Tbc. Ab Januar 1968 gilt ein dreistelliger Diagnoseschlüssel für Hirnhäute und ZNS, so daß auch hier nur Meningitis mit Enzephalitis verschlüsselt wird. Erst seit 1971 führt die Revision der " International Classification of Diseases" zur eindeutigen Diagnose unter IdM bzw. 2.1. der Tbc-Formen.

Die datenverarbeitende Medizin im Münchner Raum hat laut Anfrage zu diesem Thema noch nicht so viel verwertbare Fakten eingespeichert, daß gezielte Fragestellungen abgerufen werden könnten.

Vereinbarungsgemäß unterscheidet man Diagnosegruppen der Zugänge (Inzidenz) und des Bestandes (Prävalenz) seit 1970 in der BRD gemäß " World- Health- Organisation "-

Vorschlag nach folgenden Kriterien:

Diagnosegruppe der Zugänge

1. Tuberkulose der Atmungsorgane

1.1. mit Nachweis von Tuberkulosebakterien

1.1.1. direkt im Sputumausstrich

1.1.2. in sonstigem Material oder mit anderen Methoden

1.2. ohne Nachweis von Tbc- Bakterien

1.2.1. Primärtuberkulose (ausgenommen Pleuritis tuberculosa)

2. Tuberkulose anderer Organe

2.1. Tuberkulose der Meningen

2.2. Des Urogenitaltraktes

2.3. Der Knochen und Gelenke

2.4. Der peripheren Lymphknoten

2.8. Sonstiger Organe

3. Konvertoren: Als Konversion gilt jeder Umschlag der Tuberkulinreaktion nach positiv, der innerhalb Jahresfrist nach mindestens einer als negativ beurteilten Tuberkulinreaktion festgestellt wird. Dazu gehören auch alle Fälle von positiver Tuberkulinreaktion bis zum vollendeten 3. Lebensjahr, die nicht BCG- geimpft sind und keine erkennbaren Herde haben.

Der Bestand an Konvertoren wird statistisch nicht er-

faßt.

4. Überwachungsbedürftige Tbc der Atmungsorgane
5. Überwachungsbedürftige Tbc anderer Organe
6. Krankheitsverdächtige
7. Ansteckungsverdächtige
8. Nichttuberkulöse Veränderungen im Brustraum
9. Sarkoidose

Bei der Art des Zuganges wird unterschieden nach Ersterkrankungen, Wiedererkrankungen und Zuzügen aus dem Zuständigkeitsbereich eines anderen Gesundheitsamtes. Die Diagnosegruppen des Bestandes gliedern sich in

1. Tuberkulose
 - 1.1. mit Nachweis von Tbc- Bakterien,
 - 1.1.0 nicht chronische Tuberkulose,
 - 1.1.9. chronische Tuberkulose
 - 1.2. ohne Nachweis von Tuberkulosebakterien
2. Tuberkulose anderer Organe
3. entfällt im Bestand
- 4.-9. entsprechen denen der Inzidenz

Das Kriterium der Verweildauer ist in Gruppe

- 1.1. des Bestandes der Bakteriennachweis, in den Gruppen

1.2. und 2 die Behandlungsbedürftigkeit.

Man trennt bei den Diagnosegruppen 1-3 der Inzidenz nach Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit und Art des Zuganges, bei den Gruppen 4-7 nur nach Geschlecht.

In der Diagnosegruppe mit Bakteriennachweis (1.1.1 und 1.1.2 der Zugänge und 1.1.o und 1.1.9 des Bestandes) ist zu berücksichtigen, ob der Erregernachweis bereits im Sputumausstrichpräparat (gleich 1.1.1) oder in anderem Material (Ausnahme alleiniger Erreger im Pleuraexsudat) beziehungsweise mit anderen Methoden gelang. Auch bei Bestätigung des positiven Ausstrichbefundes durch Kultur oder Tierversuch, ebenso bei zusätzlichem Nachweis in anderem Material erfolgt die Einreihung unter 1.1.1.

Sobald drei negative Kulturen im Abstand von je einem Monat vorliegen, sonst spätestens 12 Monate nach dem letzten Bakteriennachweis, ist der Fall in die Gruppe 1.2. zu überführen. Das gilt auch nach operativer Sanierung und für die chronische Tuberkulose (gleich Gruppe 1.1.9.)

Beim Bestand zählen als chronische Tuberkulose (1.1.9.) alle Fälle, bei denen länger als 24 Monate Bakterien nachgewiesen wurden. In der Gruppe 1.1.o. des Bestandes verbleiben alle Fälle, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate wenigstens 1 mal, jedoch nicht länger als 24 Monate Bakterien nachgewiesen wurden.

In den Diagnosegruppen ohne Bakteriennachweis (1.2.1.1. 2.2.1.2.8. der Zugänge und 1.2. des Bestandes) gelten als Kriterium der Aktivität ein entsprechender Röntgen- oder Organbefund bei positiver Tuberkulinreaktion. Bei Beendigung der Behandlungsbedürftigkeit werden diese Fälle sofort in die Gruppe 4 überführt und dort überwacht.

2.2. Morbidität und Mortalität der Meningitis- Tbc mit Länderverteilung

Tabelle 1

Verteilung des eigenen Krankengutes

Auswahlbereich Univ.-Klinik

München und Landesversicherungs-

anstalten

Absoluter und prozen- tualer Anteil der Todes- fälle

Anzahl der Erkrankungen

Freistaat Bayern	51 (30%)	22 (43%/13% d.BRD)	20
Berlin	17 (10%)	1 (5,9%/0,6%)	1
Schleswig- Holstein	4 (2,3%)	0 (0%/0%)	
Hamburg	15 (8,8%)	3 (20%/1,8%)	
Bremen	11 (6,5%)	4 (36,3%/2,3%)	
Niedersachsen	22 (12,9%)	3 (13,6%/1,7%)	
Nordrhein- Westfalen	21 (12,3%)	4 (19,0%/2,3%)	
Hessen	1 (0,6%)	0 (0%/0%)	
Rheinland- Pfalz	26 (15,3%)	5(19,2%/2,9%)	
Baden- Württemberg	2 (1,2%)	1(50%/0,6%)	
Saarland	-	-	

170 (100%)

43 (25,3% aller Fälle

Dieses Krankengut erfaßt 170 von 256 aus der Bundesrepublik Deutschland zusammengetragene Fälle aus dem Jahre 1948 bis 71 mit der gesicherten Diagnose " Meningitis tuberculosa" unter Einbezug der Incidenz und Prävalenz. Sie verteilen sich in der Weise auf den Überwachungsbereich des Landesversicherungsanstalten der Bundesländer, wie Tabelle 1 angibt. Die Zahl der männlichen Patienten beträgt 96 (56,5%), die der weiblichen 74(43,5%). Bezogen auf die Landeseinheit sind keine Häufigkeitsangaben möglich, da die Patienten willkürlich ausgewählt wurden. Weil der Bezug der genannten Zahlen zur jeweiligen Bevölkerungsstärke pro Kalenderjahr in diesem Krankengut nur im Einzelfall zu ermitteln ist, kann die definitionsgemäß pro 10 000 Lebende geltende Zahl für die Morbidität und Mortalität hier nur absolut gesehen werden; die Letalitätsrate von 25,3% im eigenen Krankengut dürfte einem hohen Mittelwert entsprechen. Die Jahre 1948 bis 1960 beinhalten die bis 1955 in Bayern und an der Neurologischen Universitätsklinik München behandelten Kranken mit später Einweisung in meist präfinalen Krankheitsstadium, entsprechend schwerem Verlauf und häufig letalem Ausgang.

Diese Tatsache gab zusätzlichen Anlaß zur Themastellung. Bayern stellt mit 30% den höchsten Anteil der Bundesrepublik an den untersuchten Fällen. Es folgen die Länder Rheinland- Pfalz mit 15,3%, Niedersachsen mit 12,9%, Nord-

rhein- Westfalen mit 12,3%, Berlin mit 10% und Hamburg 8,8%.

Aus Hessen und dem Saarland sind leider keine Unterlagen zu erhalten. Mit 5,9% Letalität verfügt Berlin über eine vergleichbar niedrige Quote.

2.3. Lebensalter und Geschlechtsverteilung

Tabelle 2

Lebensalter in Jahren bei Krankheitsbeginn	Anzahl (%) d. Patienten	Geschlechtsverteilung	
		männlich	weiblich %
16- 19	50 (29,4%)	33(19,4%)	17 (10,0%)
20- 24	36 (21,2%)	21(12,3%)	15 (8,8%)
25- 29	29 (17,0%)	14(8,2%)	15 (8,8%)
30- 34	12 (7,0%)	3(1,7%)	9 (5,3%)
35- 39	8 (4,7%)	4(2,3%)	4 (2,3%)
40- 44	6 (3,5%)	3(1,7%)	3 (1,7%)
45- 49	7 (4,1%)	5(2,9%)	2 (1,2%)
50- 54	9 (5,3%)	6(3,5%)	3 (1,7%)
55- 59	6 (3,5%)	3(1,7%)	3 (1,7%)
60- 64	5 (2,9%)	3 (1,7%)	2 (1,2%)
65- 69	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
70 Jahre	0	- -	- -
170		96 (56,5%)	74(43,5%)

Im eigenen Untersuchungsgut zeigt sich laut Tabelle 2 ein Erkrankungsgipfel bei den 16- 19- jährigen mit 29,4%, der sich auf 19,4% junger Männer und 10,0% junger Frauen aufteilt. Diese Werte entsprechen der Erfahrung, daß die Tbc im Pubertätsalter zunimmt. Der Einfluß von Geschlechtshormonen auf Eintritt und Verlauf tuberkulöser Infektionen ist mehrfach untersucht worden mit widerspruchsvollen Resultaten, während Nebennierenrindenhormone experimentelle tuberkulöse Infektionen verstärken können. Die Wirkung ist jedoch unspezifisch und fördert nicht etwa das Bakterienwachstum, sondern schafft eine " Abwehrschwäche " (67).

Die " Lebenskurve der natürlichen Resistenz " ist vom Schulalter bis Mitte des 3. Lebensjahrzehntes beim männlichen Geschlecht, vorher bis zu 6 Jahren und nachher ab 35 Jahren beim weiblichen Geschlecht höher. Hier fügt sich die größte Häufigkeit von Meningitis tuberculosa mit 19,4% männlicher und 17 % weiblicher Erkrankungen im eigenen Krankengut nicht in die Altersgruppe von 16- 19 Jahren ein, folgt jedoch mit einer häufigeren Erkrankung der Frauen vom 20. bis 30. Lebensjahr. Die Kurven kreuzen um das 30. Lebensjahr, so daß Frauen bis ins Alter höhere Abwehrkraft gegen M.t. entwickeln. Eine zusätzliche erhöhte Anfälligkeit für M.t. ergibt sich bei Männern vom 45.- 54. Lebensjahr. Der von Uehlinger (68) beschriebene Gipfel der Streuperioden von M.t. im Greisenalter kann nicht bestätigt werden.

2.4. Morbidität und Mortalität in Unterscheidungsgruppen von Alter und Geschlecht
bei Erkrankungen an Meningitis tuberculosa in München, Bayern und der BRD von
1965-74 und internationale statistische Aspekte.

Tabelle 3 a

Jahr	Ersterkrankung		Wiedererkrankung		insgesamt	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
	Grundzahlen					
1965	21	32	53	-	21	32
1966	24	29	53	1	25	29
1967	30	19	49	1	31	20
1968	32	32	64	1	33	33
1969	24	26	50	1	24	27
1970	21	20	41	2	21	22
Auf 100 000 der Bevölkerung						
1965	0,44	0,60	0,52	-	0,44	0,60
1966	0,49	0,54	0,52	-	0,51	0,54
1967	0,61	0,35	0,47	0,02	0,63	0,36
1968	0,65	0,58	0,61	0,02	0,67	0,60
1969	0,48	0,48	0,47	0,02	0,48	0,48
1970	0,42	0,36	0,39	0,04	0,42	0,39

Tabelle 3 b

Sterbefälle an Tuberkulose der Hirnhaut und des Zentralnervensystems (ICD 1968 Dr. 013)
1970 bis 1974 und Neuerkrankungen an Tuberkulose der Meningen 1972 bis 1974 *

L a n d	Sterbefälle		Neuerkrankungen d. Meningen			
	1970 insg.	1971 insg.	1972 insg.	1973 insg.	1974 insg.	1974 insg.
Schleswig-Holstein	1	2	1	1	3	2
Hamburg	1	1	1	1	-	-
Bremen	-	-	-	-	-	2
Niedersachsen	3	5	3	5	15	21
Nordrhein-Westfalen	12	10	6	3	33	31
Hessen	3	5	9	6	14	13
Rheinland-Pfalz	4	2	1	-	10	16
Baden Württemberg	4	15	9	4	33	25
Bayern	10	9	7	15	36	36
Saarland	2	-	3	2	9	4
Berlin (West)	1	2	1	1	5	3

* Mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tbc

Im Jahre 1971 ist im Bereich der Stadt München 1 Sterbefall von M.t. bei einer absoluten Einwohnerzahl von 1338 432 gemeldet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die M.t. bis zum Jahre 1972 nicht speziell geführt wird, ihre Bestandszahlen haben daher nicht soviel Aussagewert wie z.B. die der Lungen- Tbc.

Vergleichsweise wurden am 31.12.1971 in München 78 Sterbefälle mit Tbc der Atmungsorgane gemeldet.

Die Neuerkrankungen an Meningitis tuberculosa in allen Altersklassen sind gegenüber 1953 auf 1/5 zurückgegangen: Nach dem Tuberkulose- Jahrbuch 1953/54, Seite 109 betrugen die Neuerkrankungen an M.t. in mehreren Bundesländern 2,0 auf je 100.000 Einwohner.

1966 haben die Zugänge an neuen Fällen von M.t. in der Bundesrepublik ohne Schleswig- Holstein und Bayern eine Relation von 0,4 auf 100 000 erreicht. Diese Inzidenzzahl schwankt zwischen den Bundesländern, da z.B. der Befund neu zuziehender Kranker aus fürsorgerischen Gründen für längere Zeit als notwendig aktiv beurteilt und mitgezählt wird.

Ausgehend von der Tuberkulosesituation im April 1972 in der BRD ergibt sich eine jährliche Tbc- Infektionsrate von 0,2% , die ebenfalls in Bayern einem guteneuropäischen Durchschnitt entspricht. Bei der Morbidität, insbesondere

der Inzidenz, dürften im Jahre 1972 in Bayern für die bakteriologisch gesicherten Tuberkulosenzahlen 20-35 auf 100 000 (0,03%) der Bevölkerung der Wirklichkeit entsprechen. Zur Beurteilung der Prävalenz existieren sowohl in Bayern als in der übrigen Bundesrepublik keine vergleichbaren Zahlen, da die bakteriologische Sicherung des Krankheitsbildes noch immer sehr unterschiedlich behandelt wird. Betrachtet man die Auswirkung des Bestandes an Tbc auf die Neuzugänge, so kann man davon ausgehen, daß die Dauer der Ansteckungsfähigkeit aus dem Bestand sicher im Durchschnitt unter einem halben Jahr liegt. (17). Die Unsicherheit der epidemiologischen Grundlagen ist noch immer nicht gebannt, weil schon die Diagnostik ortsgebunden nach einer individuell standardisierten Technik durchgeführt wird. Der mikroskopische Nachweis setzt eine wesentlich höhere Keimkonzentration voraus als der kulturelle Kulturnachweis. Der Tierversuch erfordert z.T. erheblichen Zeitaufwand. Die Rolle der Gastarbeiter erschwert die statistische Beurteilung infolge der häufigen Fluktuation, der im Heimatland anderen epidemiologischen Situationen und des augenscheinlich in der BRD gehäuften Auftretens extrapulmonaler Tuberkulosen. Die früher offensichtliche Schuld der sozialen Problematik an der erhöhten Tbc- Sterblichkeit ist heute zu verneinen. Fragenbogenergebnisse zeigen,

daß z.B. die Wohnungsverhältnisse heute zu 75% ausreichend bezeichnet werden können.

Dagegen ist bemerkenswert, daß von den Jugendlichen 41% täglich mehr als 20 Zigaretten rauchen, 28% Nichtraucher, 35% trinken täglich 1-2 Liter Bier, 18% mehr, 27% gar keinen Alkohol. Die Tbc eines jungen Menschen ist schwerwiegender als bei den übrigen Altersgruppen, da sie sich auf die einzuschlagende Berufswahl auswirkt und eine Belastung für beinahe das ganze Leben bleibt. Da man annehmen muß, daß die Infektion vor allem zur Zunahme der Tbc bei Jugendlichen führt, bedarf diese Altersgruppe besonderer Beobachtung.

Die Bestandsziffern der aktiven und der behandlungsbedürftigen Tuberkulose, die beim Gesundheitsamt München registriert sind, haben in den letzten 10 Jahren immer unter der Bestandsziffer von Bayern und diese wiederum unter der der Bundesrepublik gelegen. Der Rückgang beträgt etwa 5% für München Stadt, das Land Bayern und den Bund.

Von 1970 auf 1971 ist der Bestand aller aktiven Tuberkulose in München in absoluten Zahlen von 3.079 auf 2.745 entsprechend 10,9% zurückgegangen. Die Bundesrepublik und das Land Bayern hatten bis 1970 etwa gleiche Bestandsziffern der Tuberkulosen mit Bakterienausscheidung. Bis 1969 entsprach der prozentuale Rückgang der Tuberkulose

mit Bakterienausscheidung in München dem bayerischen und dem bundesdeutschen Durchschnitt. Von 1969- 1970 ging der Bestand dieser Tuberkulosen von 1.371 auf 760 um 55,4% zurück. Von 1970- 1971 verringerte sich der Bestand an Tuberkulosen mit Bakterienausscheidung von 760 auf 692 um 9%

Die Bestandszahlen der aktiven endothorakalen Tuberkulosen ohne Bakteriennachweis waren in München niedriger als beim Bund und dem Land Bayern, weil die Umgruppierung der Aktivität zur Inaktivität kritischer, d.h. früher nach Abschluß der Behandlung erfolgte.

Nach Angaben des Statistischen Landesamtes Bayern und des Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose in Hamburg sind in der Bundesrepublik Deutschland Ende 1970 bei den Gesundheitsämtern rund 189.000 (Ende 1969 rund 200000) Kranke mit einer aktiven Tuberkulose registriert, davon 2/3 männlichen Geschlechts, 1/4 mit einer offenen Tuberkulose der Atmungsorgane. Bei Männern war sie dreimal so häufig wie bei Frauen. Während beim Bestand ein Rückgang von 5% eintrat, nahmen die Zugänge zahlenmäßig nur um 3% ab: 1970 wurden 48.200 (1969 49.700) gemeldet, auch hier doppelt so viele Männer wie Frauen. Fast 1/4 waren wieder erkrankt. Rund 14.500 hatten eine offene Lungentuberkulose. 2/3 der Tuberkulosekranken sind über vierzigjährige Männer, bei der offenen Tbc der Atmungsorgane sind es sogar 3/4. 1970 starben rund 5.000 Menschen an Tbc, annähernd 800

weniger als 1969. Der starke Rückgang ist mitbedingt und statistisch beeinflußt durch die hohe Grippesterblichkeit im Winter 1969/70. Der Anteil der Tuberkulosesterblichkeit an der Gesamtsterblichkeit betrug weniger als 1%.

Bei einem weiteren Rückgang der Tuberkulosekrankenhäuser von 195 auf 188 und der Betten um 1.850 bzw. 5% im Jahre 1969 wurde etwa die gleiche Zahl von Patienten wie im Jahre zuvor, nämlich 104.000 stationär behandelt. Durch die niedrigere Verweildauer von 90 Tagen im Jahre 1969 gegenüber 95 im Jahre 1968 sank die Bettenausnutzung von 90% auf 87%. Fast 70% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Im ¹Jahre 1970 starben in Bayern 1.188 Menschen an einer Tuberkulose, im Vorjahr war ihre Zahl noch um 159 oder 12% höher gewesen. Die Tbc- Sterblichkeit sank von 13 auf 12 Sterbefälle je 100.000 der Bevölkerung unter Einschluß der Sterblichkeit an Tbc der Atmungsorgane und derjenigen anderer Organe. Ebenso starben 1970 weniger Menschen an Spätfolgen der Tbc; ihre Zahl war 1969 etwas angestiegen.

Tabelle 3 veranschaulicht die absoluten und auf 100.000 der Bevölkerung bezogenen Zahlen der Zugänge an Erst- und Wiedererkrankungen an M.t. von 1965 bis 1970 als Morbiditätsnachweis. Tabelle 4 gibt im Vergleich zu obigen Zahlen Aufschluß über die leicht abnehmende Tendenz der Sterbefälle an Tbc der Meningen, des ZNS und der Lungen bei Kindern und Jugendlichen von 0-15 Jahren in Bayern von 1965- 70.

Tabelle 5

Zugänge an Meningitis tuberculosa 1965 und 1966 in der
Bundesrepublik und in Bayern ohne Schleswig- Holstein

Mit freundlicher Genehmigung des
Bayerischen Statistischen Landesamtes

Altersgruppen	Grundzahlen			Auf 100.000 Einwohner der betreffenden Altersgruppe					
	BRD 1965	Bayern 1965	BRD 1966	Bayern 1966	BRD 1965	Bayern 1965	BRD 1966	Bayern 1966	
0 - 1	1	'	2	'	0,12	'	0,25	'	
1 - 5	16	'	20	'	0,51	'	0,63	'	
5 - 10	44	'	31	'	1,27	'	0,85	'	
10- 20	41	'	39	'	0,69	'	0,63	'	
20-40	58	'	53	'	0,43	'	0,40	'	
über 40	43	'	32	'	0,22	'	0,16	'	
Summe	203	53	177	54	0,43	0,52	0,37	0,53	
davon männlich	119	21	96	25	0,53	0,44	0,43	0,51	
davon weiblich	84	32	81	29	0,34	0,60	0,33	0,54	

Tabelle 5 verdeutlicht die Zugänge an M.t. 1965 bis 1966 in der BRD ohne Schleswig- Holstein und in Bayern, aufgeteilt in Altersgruppen und Geschlecht.

Die Mortalität an Tbc ist in Bayern von 1970 bis 1971 von 5,8 auf 4,2 je 100.000 abgesunken. Von 50 Tuberkulosesterbefällen starben 4 an einer extrapulmonalen Tbc. Aus der seit 80 Jahren geführten Sterbestatistik geht hervor, daß im Jahre 1900 bei 100 Gesamtsterbefällen fast jede 9. Person an Tbc starb. Im Jahre 1971 beträgt die Rate der Tuberkulose bayerischer Sterbefälle nur noch 0,9% der Gesamtsterblichkeit. Bei gleicher Mortalität wie im Jahre 1900 wären 1971 in Bayern statt 1.091 Menschen 31.700 an Tuberkulose gestorben !

Zum Bestand an aktiver Tbc in Bayern ist auszuführen, daß bei den Jugendaltern von 15-25 Jahren im Jahre 1967- die Differenzierung nach Altersgruppen in Bayern erst seit 1967 verfügbar- 108, 1 Personen, davon 79,2 weibliche auf 100.000 erkrankt waren. Diese Zahl erhöhte sich 1971 bereits auf 136,8 auf 100.000, davon 98,7 weiblichen Geschlechts.

Die Tbc der Meningen als Todesursache zeigt in Bayern im Vergleich 1969 zu 1970 folgende eindrucksvolle Zahlen :

1969 existieren 45 Fälle, davon 26 männlich, 19 weibliche,
3 unter 5 Jahren Lebensalter 4 mit 15-20 Jahren
3 mit 20-25 Jahren 4 mit 25-30 Jahren
3 mit 30-35 Jahren

1970 existieren nur 10 Fälle, davon 4 männliche, 6 weibliche.

5 unter 10 Jahren	1 mit 10-15 Jahren
3 mit 35-40 Jahren	1 mit 40-45 Jahren.

Diese Zahlen weisen auf den eminenten Rückgang der M.t. als Todesursache hin und zeigen eine deutliche Verschiebung auf höhere Altersgruppen.

Tabelle 6

Sterbefälle und Neuerkrankungen an Tbc von Hirnhaut und ZNS in der BRD Deutschland 1970-74

L a n d	Sterbefälle (ICD 1968, Nr. 013) Neuerkrankungen der Meningen ()							
	1970 insg.	dar.unt. 10 J.	1971 insg.	dar.unt. 10 J.	1972 insg.	dar.unt. 10 J.	1973 insg. 10 J.	1974 insg. dar.unt. 10 J.
Schleswig-Holstein	1	-	2	-	1(-)	-(-)	1(3)	-(2)-(-)
H a m b u r g	1	-	1	-	1(-)	-(-)	1(-)	1(-)-(-)
B r e m e n	-	-	-	-	-(-)	-(-)	-(-)	-(2)-(-)
Niedersachsen	3	1	5	2	3(15)	-(-)	5(21)	-()-(-)
Nordrhein-Westfalen	12	1	10	6	6(33)	1(9)	3(31)	2(28)-(-)
H e s s e n	3	-	5	-	9(14)	-(-)	6(13)	-(15)-(-)
Rheinland-Pfalz	4	-	2	-	1(10)	-(-)	-(-)	-(16)-(-)
Baden-Württemberg	4	1	15	1	9(33)	2(8)	4(33)	4 (25) (4)
B a y e r n	10	2	9	3	7((36)	3(13)	15(34)	11(36) (8)
S a a r l a n d	2	-	-	-	3(9)	-(-)	2(4)	-()-(-)
Berlin- (West)	1	-	2	-	1(5)	-(-)	1(5)	1(3) -(-)

Tabelle 6 beschreibt (mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose) Sterbefälle und Neuerkrankungen an Tbc der Hirnhaut und des ZNS in der BRD mit Länderverteilung 1970- 1974 .

Es bleibt bemerkenswert, daß im Jahre 1970 beispielsweise in Indien das Vorkommen der Tuberkulose noch 8-9% der Gesamtkrankheiten entsprechend den Verhältnissen in Europa um die Jahrhundertwende beträgt. Die Tbc ist heute die häufigste Infektionskrankheit Indiens. Bei einer Gesamtbevölkerung von 550 000 000 Menschen rechnet man nach offiziellen Angaben mit 8.000 000 Fällen aktiver Tuberkulose, davon sind 2. 000 000 Patienten infektiös. Hinter diesen Zahlen verbirgt sich jedoch noch eine große Dunkelziffer.

Bei Beitrag von BARRETT- CONNER (8) weist 1967 darauf hin, daß im Erwachsenenalter eine tuberkulöse Infektion der Lunge eher eine Meningitis- Tbc zur Folge habe als eine Reinfektion der Lungen. Die Autorin beobachtet eine seit 1960 zunehmende Häufigkeit der Krankheit und fordert entsprechende Abklärung bei Kranken mit vermindertem Liquorzucker-, Lymphozyten- Pleozytose und fehlendem Wachstum von Routinebakterien in Pilzkulturen. Auch das Fehlen einer Kontaktanamnese oder einer eigenen Tbc- Erkrankung schließen die

Diagnose keineswegs aus. BEVAN-JONS und MILLER (14) untersuchen 1.781 Fälle bakterieller Meningitiden und finden bei 58 Patienten eine Meningitis - Tbc (entsprechend 5%). Diese zeigt gegenüber anderen Meningitiden wenig Variation in der Häufigkeitsskala der Altersverteilung mit Gipfeln im späten Kindes- und frühen Erwachsenenalter. Die Mortalitätsrate liegt bei 3%. Es findet sich kein Saisongipfel für *Mycobakterium tuberculosis*.

COURTY (30) und Mitarbeiter berichten 1970 über 15 Fälle von M.t. über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. 9 Fälle sind chronisch, nur 4 mit Miliar- Tbc kombiniert. Frauen sind häufiger betroffen, das mittlere Alter liegt bei 59 Jahren. 11 von 15 gesunden innerhalb von weniger als 6 Monaten.

ARONSON et al. (4) beschreiben in Texas 61 Fälle (43 Neger, 14 Weiße, 4 andere ethnische Gruppen) von M.t. von 0-85 Jahren. Der Erkrankungsgipfel der Männer liegt bei 36-45 Jahren, derjenige der Frauen bei 26-35 Jahren. Chronische fibrosierende Veränderungen in den Leptomeningen werden häufig bei älteren Patienten gefunden, die stenosierende Form granulomatöser Endarteriitis ist ein häufiges Ereignis beim Erwachsenentyp der M.t.

Während die Überlebenszeit der Kinder nach Einweisung

nur 8,4 Tage ausmacht, beträgt die der 6-25-jährigen 36,9 Tage, die der älteren Patienten etwa 30 Tage.

SORBER (95) untersucht 1954 in einer ausführlichen Studie Behandlungsergebnisse von 549 amerikanischen Patienten der Jahre 1947- 50, die nur mit Streptomycin behandelt werden. Er findet eine 2 Jahres- Überlebensrate von 31,6% bei 1947 und eine von 49,3% bei 1948- 50 eingewiesenen Patienten. FISCHER (48) berichtet 1905 über 260 Fälle und kann keine Abnahme der Häufigkeit von M.t. nach dem 35. Lebensjahr feststellen. 45% seiner Fälle sind über 40 Jahre alt, 5% über 70, der Älteste 78 Jahre. Er beobachtet ein prädisponierendes Moment beim Erwerb der Krankheit bei Frauen zur Zeit der geschlechtlichen Entwicklung. Auffallend ist das Symptom der Urinretention; konstante Symptome treten nicht auf. Der Verlauf beinhaltet häufig Remissionen. Der durchschnittliche klinische Aufenthalt beträgt 7 Monate. Die Therapie besteht in Lumbalpunktionen; wodurch es einmal zu einer spontanen Blasenentleerung kommt.

MACIEJCZYK (97) verfolgt 50 Patienten von 1958 bis 1961 mit antimikrobieller Therapie und Glukocorticoid ohne intrathecale Applikation. Bei 45 Patienten (90%) wird unter der Voraussetzung der früheren Einleitung einer Langzeit- Chemo- Therapie in den ersten 2 Wochen vollkommene Heilung erreicht. 5 Patienten sterben bei gleichzeitiger aktiver Lungen- Tbc. TIETZE (157) beschreibt in einer Langzeit -

studie von 430 Kindern mit aktiver Tbc die Schwierigkeit, frisch Infizierte epidemiologisch rechtzeitig zu erkennen und zu isolieren: Trotz gewissenhafter Überwachung durch das zuständige Gesundheitsamt erkrankten in einem kleinen Dorf innerhalb des Jahres 1968 15 Personen, davon 8 Erwachsene (S.a. 2.11.).

MAC KAY (98) studiert 132 Patienten von 1941 bis 1965 in Neuseeland. Die Abnahme der Erkrankungen macht sich primär bei den Jugendlichen bemerkbar; in einem Gebiet um die Stadt Maori ist sie jedoch etwa 40 mal größer als in Europa. Die Mortalitätsrate nimmt von 100 bis 26% ab. Auf dringend notwendige Überwachung der Bevölkerung und frühe Hospitalisierung wird hingewiesen.

RADKOVSKY (124) beschreibt die Mortalität von M.t. in der CSSR von 1920 bis 1970 und kommt zu dem Ergebnis, daß das Infektionsrisiko wegen umfassender Tuberkulin- Negativität der Bevölkerung nur um 3% abgenommen hat (S.a.2.10.)

ANDREOLI (3) umreißt die italienischen Verhältnisse durch Literaturhinweise und Diskussion eines Falles von M.t., der 4 Jahre lang therapiert wird.

LEE et al. (90) erwähnen, daß im Jahre 1961 die Tbc in Taiwan ebenso um sich greift wie in den USA im Jahre 1911; Eine epidemiologische Studie von 100 Schulkindern mit M.t. läßt erkennen, daß in keinem Fall eine vorhergehende BCG-

Impfung stattfand, 79% pulmonale Tbc- Herde aufweisen und innerhalb von 4 Monaten 44% Todesopfer zu beklagen sind. Bei 71% wird die Infektionsquelle nachgewiesen, in der Überzahl in armen Familien und unterstandardisierten Lebensverhältnissen. Die Bedeutung der Kontaktuntersuchung zur Fallfindung wird unterstrichen.

HEEPE et al. (65) erfassen die epidemiologische Situation bei M.t. anhand von 337 Fällen 1948 bis 55 bei 47% Erwachsenen und sehen diese zu 59% durch frühsekundäre hämatogene Streuungen in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Primärinfektion ausschließlich vor dem 30. Lebensjahr erkranken.

2.5. BCG- Impfung

Die BCG- Impfung (Bacille- Calmette- Guérin) ist eine Infektion mit schwach virulenten, jedoch lebenden Tuberkelbakterien. Sie kann deshalb abgeschwächt jene Schutzkräfte entfachen und unterhalten, die im Zuge einer natürlichen Infektion erworben werden. Sie wird den immunobiologischen Erwartungen als der heute wirksamste Faktor zum Schutz gegen Tuberkulose gerecht. Dauer und Intensität der Tuberkulinempfindlichkeit nach BCG- Impfung von durchschnittlich 3-4 Jahren hängen von der initial gesetzten Läsion, der Bakteriedosis, Technik der Tuberkulin- Testung, Rasse, Alter und der sozialen Struktur des geimpften Personenkreises ab.

Die Impfung sollte deshalb unbedingt gegen die Primärkomplex- Manifestation und deren Folgezustände, vor allem die Frühgeneralisation wie akute allgemeine Miliartuberkulose, M.t. oder Pleuritis, gesetzlich gefordert werden, zumal bei relativ hoher Durchseuchung der Bevölkerung im Erwachsenenalter.

Ein streng angelegter internationaler Vergleich zeigt für das Jahr 1971, daß in der DDR mit gesetzlicher BCG- Impfung seit 1960 von 17 Millionen Einwohnern nur 94 Tbc-Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren festgestellt werden, während es in Bayern mit 9,9 Millionen Einwohnern 1484 Fälle sind. Nachimpfungen sollen im Alter von 6, 10, 14 und 18 Jahren, in Risikosituationen bis zum 30. Lebensjahr je nach Befund von Klinik und Tuberkulinprobe stattfinden.

UELINGER (159) befürwortet 1967 unbedingt eine kindliche präventive Vaccination, um vor allem die fulminanten Frühgeneralisationen der Lungen- Tbc vom Landouzy- Typ mit häufiger M.t. zu vermeiden.

TIETZE (157) fordert 1968 nach der Untersuchung von 430 Kindern mit aktiver Tbc innerhalb von 10 Jahren die generell BCG- Impfung der Neugeborenen. In seinem Krankengut liegt 50 mal eine Tbc- Generalisationsform, 42 mal eine M.t. vor, meist im Vorschulalter. Bei epidemiologischer Betrachtung weist er auf die Schwierigkeit gewissenhafter Überwachung und auf ein Ansteigen der Neuzugänge an aktiver Tbc im Jahre 1965 in Bayern hin (S.a.2.2. und 2.7.).

SINIOS (144) geht auf Nebenwirkungen und Komplikationen der BCG- Impfung ein : Frühkomplikationen sind Impfulzera

über 0,5 cm Durchmesser. Sie können der Impfung nur bei gesichert tuberkulinnegativen Patienten zur Last gelegt werden. Bei Tuberkulinallergie kommt es schon nach wenigen Tagen zur lokalen Epitheloidzellbildung und zentralen Nekrose, dem Koch sehen Phänomen. Persistierende Lymphknotenschwellungen Abszedierungen und Einschmelzungen können bei ca. 12 000 Neugeborenen- Impfungen des Autors nicht beobachtet werden; im positiven Fall ist Exstirpation angezeigt. Spätkomplikationen nach bewiesener Streuung der Impfbakterien über die regionalen Lymphknoten hinaus ca. 40-60 Monate nach Impfung treten in Form einer offenbar typisch verlaufenden BCG- Osteomyelitis ohne Lungen- Primärherd auf. Diese Form wurde sehr selten gefunden, in Schweden zum Beispiel nur 10 mal in 10 Jahren bei 8 Millionen Einwohnern und 90-prozentiger Impfrate der Neugeborenen.

2.6. Tbc- Vorsorgeuntersuchung und Tuberkulin- Test

Eine Tbc- Vorsorgeuntersuchung mit klinischem Befund und Röntgenübersicht der Lunge ist anamnestisch bei 131 Kranken (81,2%) zu finden. (S.a.5.3.) Die Tuberkulin- Reaktion wird aktuell bei 129 von 143 untersuchten Kranken (90%) bei einem Titer von 1: 10 000 positiv. Daraus kann man entnehmen, daß eine Anergie zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation der M.t. selten nachzuweisen ist.

2.7. Tbc- Erkrankungen der Familie, Form der Tbc und Umgebungseinflüsse

Bei 47 Patienten (27,6%) mit M.t. kann eindeutig eine Infektionsquelle nachgewiesen werden. Der häufigste Kontakt

besteht mit infizierten Geschwistern. In abnehmender Häufigkeit folgen Eltern, Eheleute und Verlobte, Großeltern, Schwäger mit Eltern und Kindern, Onkel und Tanten, Freunde, Bekannte, Arbeitskollegen, Nachbarn, Mitschüler und Kriegskameraden. Eine blutverwandschaftliche Disposition kann nicht bezweifelt werden. Die Form der Tbc bei den Kontaktpersonen wird in den Unterlagen leider selten differenziert; am häufigsten ist die Lungen- Tbc mit ca. 90% angegeben. Der Zeitpunkt eines wahrscheinlichen Kontaktes liegt meist Wochen bis Monate zurück; es treten jedoch auch Zeitabstände von 9 Jahren in 2, von 11 Jahren in 3 Fällen, von 19 und von 23 Jahren in je einem Fall auf, die schwer verwertbar sind. Das spätere Ableben der Kontaktpersonen wird nur in 7 Fällen (15%) aktenkundig. Alarmierend erscheint, daß in 9 Fällen (5,3%) Kontaktpersonen mit offener Lungen- Tbc die betreffenden Patienten infizieren, wobei eine Überwachung in Quarantäne auf unbekannte Weise umgangen wird. In einem Fall sind bereits 4 Geschwister gestorben, 1 Bruder hat zu Hause angeblich aktive Tbc der Lunge, der Patient (47 Jahre) erkrankt an Lungen- und Meningitis- Tbc und stirbt ebenfalls;

BENDER (11) überblickt 1966 bei 240 erwachsenen Patienten mit M.t. zu 49% eine kombinierte Miliar- Tbc der Lungen, zu 30% Tbc anderer Organe, zu 21% keine andere aktive Organ- Tbc. Den negativen Einfluß von Alkohol auf den Krank-

heitsverlauf umreißen PERREAU et al. (118). Von 217 Patienten haben die Alkoholiker eine schlechtere Prognose als die Nichtalkoholiker. Der Alkoholismus - von den Autoren nicht quantitativ definiert- bleibt jedoch ohne direkten Einfluß auf die Wirkung der antituberkulösen Behandlung und begünstigt nicht toxische Erscheinungsformen. Alkoholiker erfahren meist eine spätere Diagnostik und zeigen häufig eine andere Organ- Tbc.

2.8. Eigene frühere Organ- Tbc

Einen erheblich größeren Einfluß auf den Krankheitsverlauf übt eine frühere Organ- Tbc aus. Es finden sich 138 Patienten (81,2%) mit Tbc- positivem Zeichen im Lungenbefund. Dieser Befund ergibt sich zum Teil erst 7 Monate nach Krankenhauseinweisung. 28 Patienten (16%) bieten bei der Aufnahme mit Sicherheit keinen klinischen und radiologischen Hinweis auf Lungen- Tbc. Die Kombination von M.t. mit Lungen Tbc- Anzeichen und Pneumonie führt im eigenen Krankengut fast bei 100% zum exitus letalis. In 18 Fällen (11%) findet sich klinisch und röntgenologisch nie ein Hinweis auf eine tuberkulöse Lungenaffektion!

Die gleichzeitig diagnostizierten und mitbehandelten Tuber-

kulosen anderer Organe verteilen sich im eigenen Krankengut zu 6,15% auf Knochen und Gelenke, zu 5,4% auf den urologischen Bereich, zu 5,3% auf Rezidive einer mehr als 3 Jahre zurückliegenden M.t., zu 4,3% auf Leber und Milz, zu 3,6% auf periphere Lymphknoten, zu je 1,8% auf Ohr und Haut, zu je 1,2% auf Darm, Mesenterium und Peritoneum sowie auf Auge und Adnexe. Dabei kommen 5,2 % der Patienten im kachektischen, marastischen und präfinalen Stadium zur Einweisung.

DESAI (37) und DODEN (38) setzen sich mit den ophthalmologischen Symptomen bei M.t. in Indien auseinander : DESAI findet bei okulären Komplikationen keinen Zusammenhang zu Alter und Geschlecht. Zeichen von Pupillenveränderungen werden in 62% gefunden, eine Affektion des N. opticus in 73%, eine Hirnnervenbeteiligung in 25% ! Die Präsenz eines Papillenödems läßt gewöhnlich die Notwendigkeit eines längeren Krankenhausaufenthaltes annehmen. Chorioidealtuberkel sind eine große Seltenheit bei Fällen von M.t., außer bei Miliar- Tbc. DODEN findet bei aktiver pulmonaler oder extrapulmonaler Tbc nur in 1 bis 3 % eine Augenbeteiligung ohne klinische und funktionelle Bedeutung. Bei Miliar- Tbc und M.t. sind jedoch häufig spezifische entzündliche Augenveränderungen in Form solitärer oder disseminierter Ader-

hauttuberkel oder Papillitiden zu beobachten. Diese Zeichen galten vor Einführung der Tuberkulostatika im Vergleich mit Augenmuskellähmungen als signa mali ominis.

Im eigenen Krankengut sind Veränderungen am Augenhintergrund nur symptomatisch in 7% der Fälle beschrieben.

Eine eigene frühere Organ- Tbc hat nach Aussage des untersuchten Krankengutes und der Literatur nur dann eine negative Auswirkung auf die M.t., wenn es sich um noch aktive pulmonale Tbc handelt.

2.9. Wesentliche Vor- und Begleitkrankheiten ausschließlich

Organ- Tbc

Tabelle 7:

1) Entzündungen (außerhalb der Miliar-Tbc)

Lunge und Rippenfell (<u>ohne</u> Tbc)	18
Rachen, Nase, Ohr, Nebenhöhlen	16
Leber	6
Niere und Blase, Prostata	7
Haut	5
Rheumatischer Formenkreis	6
Sonstige Arthritiden	4
Infektionskrankheiten	3
Magen- Darm	3
Galle und Pankreas	2
Meningitis (ohne Tbc)	2

2) Traumen (Schädelhirntrauma Kriegsverwundung, Frakturen)	14
3) Herz- Gefäßkrankheiten	13
4) Systemerkrankungen Diabetes mellitus (ohne Carotis- einfluß) belipositives magna Gerinnungsstörungen	12
5) Degenerative Erkrankungen (z.B. WS- Syndrom)	4
6) Neubildungen	1

In Tabelle 7 finden sich mit Ausschluß von tuberkulösen Erkrankungen insgesamt 109 (64%) erwähnte Vor- und Begleitkrankheiten, die bei Krankenhauseintritt oder während des Verlaufes auftraten.

RILEY (128) berichtet über einen Fall von M.t. mit kombinierter Lungen- Tbc und Pneumokokken- Meningitis sowie Pneumokokken- Pneumonie im Jahre 1955 mit foudroyantem Verlauf ad exitum und hebt hervor, daß seit 1948 34 ähnlich

Fälle veröffentlicht wurden (S.a. 4.3.)

MUKOMEL (108) stellt 20 Fälle von M.t. mit gleichzeitiger epidemischer Hepatitis in der UDSSR dar, die bei der Blutabnahme durch Verwendung unzureichend sterilisierter Nadeln entstand. Die Hepatitis ist nur mild oder mäßig ausgebildet, so daß keine Komplikationen entstehen (S.a.6.4.). Bei den Patienten, die eine Hepatitis überstanden haben, ist im Vergleich zu den anderen rascher eine komplette Normalisierung des Nervenwasserbefundes zu beobachten !

Wie häufig granulomatöse Veränderungen speziell für die M.t. im Leberstanzzyylinder zu finden sind, ist im eigenen Krankengut nicht eruierbar. Eisenburg ^{*} gibt bei vorhandener Organ- Tbc zu 25% obige pathologisch- histologische Manifestationen an.

SIMON (141) macht 1963 auf die Möglichkeit der Verschlimmerung von behandlungsbedürftiger Tbc und M.t. nach Polio-Schluckimpfung (Typ II) aufmerksam, die sich bei 408 Patienten allerdings primär auf Kinder bezieht.

GAILLOUD (53) schildert 1965 den einzigartigen Fall einer Patientin mit M.t.: " mit 16 Jahren Gelenkrheuma und Nephritis, mit 28 Jahren gynäkologische Operation, mit 32 Jahren doppelseitige Uveitis, erneute Nephritis und Hypertonie (RR 250/150 mm Hg). Mit 35 Jahren erneutes Auf-

* J. EISENBURG über die sogenannte granulomatöse Hepatitis, Dtsch. Med. Wschr. 92, Nr. 16, 749- 55

flammen der Uveitis, Mantoux- Probe stark positiv. Seitdem Vermutung einer tuberkulösen Ätiologie, PAS - und Rimifon-Therapie erfolgreich bis zum Narbenstadium. Mit 39 Jahren Hemiplegie, dabei Annahme einer Subarachnoidalblutung bei Hypertonie wegen blutigen Liquors. Nach vorübergehender Erholung Rezidiv der Hemiplegie mit 44 Jahren, Exitus mit pulmonalen Komplikationen."

Die Diagnose M.t. wird erst kurz vor dem Tode aufgrund des Liquorbefundes (820/3 Zellen, 85% Lymphozyten) angenommen und durch Sektion bestätigt. (S.a.4) Rückblickend kann man annehmen, daß bereits die 2. " Begleitkrankheit" der Patientin mit 28 Jahren tuberkulöser Natur war und daß von der antituberkulösen Therapie ex juvantibus mit 35 Jahren kleine aktive, aber asymptomatische Streuherde unbeeinflusst blieben und die langfristige Exacerbation verursachten.

In der Literatur und bei den eigenen Krankheitsgruppen fällt auf, daß außerhalb der Miliar- Tbc Imflammationen spezifischer und unspezifischer Natur den breitesten Raum einnehmen, deren Symptome sich häufig nicht von denen der M.t. trennen lassen, so daß ihre gegenseitige Beeinflussung die eigentliche Pathogenese verdeckt. Man kann daher nur bedingt annehmen, daß Entzündungen eines positiven oder

negativen Effekt im Sinne einer Abwehrstärkung oder-Minderung ausüben. Die Bedeutung eines Morbus Boeck oder einer Silikönlunge als Begleitkrankheit (je 2 Kranke im eigenen Krankengut) bleibt offen.

2.10 Berufe vor und nach der Krankheit

Es können bei den eigenen Kranken 43 verschiedene Berufe differenziert werden, die sich folgenden 4 Gruppen mit Berufsbeispielen in jeweils abnehmender Häufigkeit zuordnen lassen.

1) Primär körperliche Arbeit (Handarbeit):

Landwirt, Kraftfahrer, KfZ- Mechaniker, Zimmermann, Mühlenbauer, Schweißer, Schiffsbauer, Fabrikarbeiter, Lagerverwalter, Bahnarbeiter, Verlader, Maler, Dreher, Monteu, Maurer, Bäcker, Schneider, Schuster, Schriftsetzer, Steinschrifthauer, Schreiner, Schlosser, Schmied, Soldat, Wäscherin, Arzthelferin, Krankenschwester, Musiker.

2) Schreibtischarbeit ohne Rücksicht auf die soziale Differenzierung und Verantwortlichkeit:

Kaufmann, Hausfrau, Schüler, Student, Haus- und Büroange-

stellter, Beamter bei Post und Bank, Stenotypistin, Sekretärin, " Akademiker", Kassier.

3) Hausfrauen und Rentner

4) Übrige (z.B. Tankwart).

Die handwerklichen und im Freien ausgeübten Berufe scheinen eine Disposition zur Erkrankung an M.t. aufzuweisen, sind jedoch schwer verwertbar. Zum Zeitpunkt der Einweisung üben 139 Personen von 170 (81,7%) einschließlich Hausfrauen, Studenten und Schülern einen Beruf aus, 29 gehen keiner Erwerbstätigkeit nach, 2 sind berentet.

Nach Entlassung aus dem Sanatorium werden 118 Kranke (69%) als arbeitsfähig eingestuft , 82 (48,24%) können den selben Beruf ausüben, 36 (21%) bedürfen der Umschulung 9 (5,3%) sind schwer krank mit bleibenden Schäden und ständig pflegebedürftig; es bleiben 43 Todesfälle (45,3%). (S.a. Kap.7.5.-7.)

2.11. Zeitraum und Klinikaufenthalte und Nachbeobachtungszeit

Bei der Erkrankungsdauer werden 170 Patienten = 100 % ge-

setzt, bei der Nachbeobachtungszeit 127 Überlebende = 100% gesetzt.

Der Gipfel der Erkrankungsdauer liegt eindeutig bei 3-6 Monaten Klinikaufenthalt mit 38,7% der Patienten. Die Verweildauer unter einer Woche mit 6,5% und von 1-4 Wochen mit 7,6% beinhaltet ca. 60% der Todesfälle.

Extrem lange Krankenhausaufenthalte von 2 1/2, 3, 3 1/2 und bis zu 7 Jahren finden ihre Ursache in besonderen Begleitkrankheiten oder Therapieresistenzen.

Zieht man von 170 Patienten 43 (25,3%) Todesfälle ab und setzt 127 Überlebende (74,7%) gleich 100% , verteilt sich die Nachbeobachtungszeit wie folgt:

Die Gipfelzeiten der Heilkuraufenthalte unter Einschluß der Nachbeobachtungszeit liegen recht willkürlich bei 5-6 Monaten für 55 Patienten (43,3%) und bei einem Jahr für 41 Patienten (32,2%). Darüberhinaus ist zu berücksichtigen, daß unter ärztlicher Kontrolle weiterhin eine medikamentöse Dauertherapie erfolgt und die 1/4- 1- jährige Überwachung durch Tbc - Nachsorgeuntersuchungen eingehalten werden muß. Als Minimum der Nachsorgekur gilt der Zeitraum von 3-4 Monaten bei 11 Patienten (8,6%) des Krankengutes. Nach 7-10 Monaten werden 4 Patienten (3,1%) entlassen, nach 13-18 Monaten weitere 5 Patienten (3,1%). Zwei Patienten (1,5%) gelten nach 2 Jahren als ausgeheilt, je 1 Patient (0,8%) nach 4,6,10 und sogar 17 Jahren klinischer Nachbeobachtungs-

zeit mit kurzen Unterbrechungen.

2.12. Meningitis tuberculosa und Schwangerschaft

Bei 56 gebärfähigen Frauen von 72 Frauen des eigenen Krankengutes kommt es in 7 Fällen (12,5%) während der klinikbedürftigen Erkrankung an M.t. zur Schwangerschaft, davon in 3 Fällen (5,4%) zur Geburt von gesunden Kindern. Hier- von wird 1 mal eine Sectio caesarea wegen Schambein- Tbc notwendig ; in der Placenta findet sich jedoch kein Nach- weis für Tbc. In 2 Fällen kommt es zu Fehlgeburten ohne Tbc- Nachweis, bei 2 verstorbenen Schwangeren finden sich bei der Sektion 2 nicht infizierte Feten der 8. Woche und des 6. Monats.

Nach Krankheitsablauf während ambulanter Nachbehandlung finden sich 5 normale Geburten, davon 2 mal Zwillinge, keine Fehlgeburt !

Bevor man eine Infektion im Sinne einer M.t. erfassen kann, kommt es in einem Fall 1 Jahr vor der Erkrankung zu einer Bauchhöhlenschwangerschaft und in 2 Fällen 1/2 Jahr vor Krankheitsausbruch zu Fehlgeburten.

Diese Zahlen mit statistisch geringer Aussagekraft wider- sprechen der Lehrmeinung, daß Schwangerschaft sich negativ auf einen bestehenden tuberkulösen Krankheitsprozeß aus- wirkt. Im vorliegenden Krankengut sieht man auch im letzter

Schwangerschaftsdrittel keine Exazerbation der Tbc.

HIPPOKRATES und GALEN sehen die Schwangerschaft als Behandlungsmethode der Tbc an; heute wird sie überwiegend als Belastung und potentielle Gefahr interpretiert. (68). Die Frage nach dem Ausschlag der Stoffwechselbelastung oder der Rolle der umgestellten hormonalen Faktoren steht dabei noch offen. Bei bestehender Lungen- Tbc äußert sich nach Feststellung von UEHLINGER (68) bei jeder 4. Frau eine M.t. in unmittelbarem Zusammenhang mit einer Gravidität, am häufigsten im Wochenbett. Der Hinweis, daß eine Schwangerschaft in der Regel die Entwicklung und den Verlauf einer M.t. verschlimmert, kann im eigenen Krankengut nicht bestätigt werden.

GUSEV (59) sieht 1970 in den UDSSR die Häufigkeit einer Komplikation bei einem Verhältnis von 1: 20 000 Entbindungen. Den Ausbruch der Krankheit sieht man meist in der 2. Schwangerschaftshälfte. Die Aufdeckung ist gewöhnlich recht schwierig. Der Autor befürwortet eine dreifache Kombinationstherapie mit intralumbaler Applikation und Kortisongabe, die auf den Foetus unter Normalumständen keinen negativen Einfluß ausübt. Eine Schwangerschaftsunterbrechung wird nur ohne Therapieerfolg befürwortet.

3. Tbc- Bakteriologie

Im eigenen Krankengut sind 104 von 170 Patienten (61,2%) bakteriologisch gesichert, 66 Fälle (38,8%) sind durch klinische gleichzeitig bestehende bakteriell belegte andere Organ- Tbc oder durch Sektion gesichert.

Alle Tuberkulosen in Bayern sind 1971 zu 30% bakteriologisch gestützt. (14).

In der Bakteriengruppe der Strahlenpilze (Actinomycetales) mit der praktisch selten beobachteten Eigenschaft, Verzweigungen zu bilden, findet sich die Familie der Mycobacteriaceae, vertreten durch stäbchenförmige Bakterien mit dem besonderen Merkmal der Säurefestigkeit.

Robert KOCH gibt am 24. März 1882 vor der Berliner Physiologischen Gesellschaft die Entdeckung der Tuberkelbakterien innerhalb dieser Familie bekannt und beweist die kausale Bedeutung dieser Mikroorganismen für das Zustandekommen der Tuberkulose. Im Überblick sei die bekannte Unterteilung der Mycobakterien nach Meißner beschrieben:

Tabelle 8: Mycobakterientypen

- A) *M. tuberculosis* (früher Typus humanus)
- B) *M. bovis* (früher Typus bovinus der M.t.)
- C) *M. avium* (früher Typus gallinaceus)

D) Atypische Mycobakterien mit nicht klassifizierter
anonymer Einteilung nach Runyon:

Gruppe I- III langsam wachsend

I: Photochromogene (*M. Kansasii* u.a.)

II: Skotochromogene (*M. aquae* u.a.)

III: Nichtchromogene (Aviäre Mycobakteriengruppe)

Gruppe IV schnell wachsend, meist Saprophyten (*M. fortuitu*^m
M. smegmatis, *M. phlei*, *M. thammopheos* u.a.)

E) *M. leprae*

Die Tbc des Tieres spielt für die menschliche Epidemie
keine Rolle mehr. Das Mycobakterium tuberculosis besitzt
für Mensch und Meerschweinchen Pathogenität und Virulenz,
ist jedoch z.B. für Rinder und Kaninchen nur am Ort pathoge^m
und führt nicht zu generalisierten Tuberkulose.

Morphologisch handelt es sich um ein 0,3 bis 0,6 My langes,
im typischen Fall " fidelbogenartig " gekrümmtes, grazi-
les, grampositives Stäbchen mit manchmal notenartig ver-
dickten Enden. Die Keime lagern sich zopfähnlich (Cord-
bildung) und besitzen in ihrer obersten Schicht ein hoch-
toxisches Lipoid (Cord- Faktor).

Der Nachweis erfolgt mikroskopisch im kulturellen An-
reicherungsverfahren oder durch Tierversuch nach den ge-
bräuchlichen Mustern. Mikroskopisch werden ca. 66%, kul-

turell 80% und durch Tierversuch 90% der Keime erfaßt. Zu den biochemischen Charakteristika zählen die Tuberkulopolysaccharide, -proteine und -lipide mit der bekannten Wachsschicht und dem Cordfaktor. Bei der Suche nach der chemotherapeutischen Empfindlichkeit orientiert man sich an der Wirksamkeit in vitro und an der Toxizität für den infizierten Organismus (Medikamente s. Kap. 7).

Die Austestung der Chemoresistenz des Erregers bleibt unerläßlich; dennoch entstehen Differenzen zwischen Resistenzprüfung und therapeutischem Erfolg, die meist in der schwierigen Erreichbarkeit des Bakteriums im Organismus begründet liegen.

COSTI (29) gibt 1964 eine Variante der schnellen Isolierungsmöglichkeit des Erregers aus dem Nervenwasser zur zytologischen Prüfung und bakteriologischen Untersuchung an zur Beweisaufnahme der tuberkulösen Natur einer lymphozytären Meningitis.

SCHEIDEGGER (136) gibt 1953 an, daß 1911 durch experimentellen Tierversuch eine Infektion mit Tuberkelbazillen durch Injektion in die A. carotis eine direkte tuberkulöse Enzephalitis verursacht. Es scheint jedoch, daß beim Menschen die Blut-Gehirnschranke nicht von Tuberkelbazillen durchsetzt werden und deshalb keine echte Enzephalitis ausgelöst werden kann (S.a. Kap. 4).

AFFRONTI et al. (2) geben 1965 eine bewährte Methode zur

Fraktionierung der Proteine und Polysaccharide von Mycobakterien durch Elektrophorese auf Polyacrylamid- Gel an.

4. Pathologie

1. Pathogenese und Manifestation

Die Pathogenese der hämatogenen Tuberkulose stützt sich auf die Grunderscheinungen von Quellherd, Streuung und Metastase in chronologischem Ablauf. Die Bildung des Quellherdes entspricht der Elterngeneration, die der Metastase ist der jüngere Vorgang. Durch die tuberkulöse Bakteriämie (= Streuung) werden beide Vorgänge zeitlich und örtlich verbunden. Die M.t. entsteht meist (zu 95%) nach frischer pulmonaler Primärinfektion (Quellherd) durch die Streuquelle eines in eine Lungenvene einbrechenden Tuberkels, der seine Erreger hämatogen zum Erfolgsorgan " Hirnhaut " fortleitet (67, 68).

Der Tuberkel stellt eine infektiöse gefäßlose Granulationsgeschwulst dar, die histologisch aus Langhans- Riesenzellen und Epitheloid- Zellen mit Lymphozytenwall besteht und zur käsigen Umwandlung, einer spezifischen Art der Nekrose, neigt.

Streuquellen können in erheblich verminderten Umfang ebenso tonsillär oder enteral bedingt sein oder grundsätzlich so

lokalisiert sein, daß ein Tuberkelherd Anschluß an die Blutbahn findet. Besondere Rücksicht verdienen dabei die spezifischen und unspezifischen Faktoren wie Immun- und Allergielage, das Erbgut, Disposition und Konstitution, innere und äußere Umweltschäden, die eine entscheidende Voraussetzung für die Entstehung und Entwicklung einer hämatogenen Tuberkulose bilden. Ist nach der tuberkulösen Erstinfektion die in der Organbegrenzung lokalisierte Abwehr erst gebrochen, öffnet sich den Bazillen der Zugang zu allen Körperhöhlen und Organen.

Diese pathogenetischen Vorstellungen entsprechen den in der Literatur (67, 68) belegten Allgemeinvorstellungen und sind durch eigene Befunde nur im Einzelbeispiel zu belegen.

In Bezug auf den Streutypus unterscheidet man klinisch:

1. die hochfebrilseptische Bakteriämie, unter die sich pathogenetisch meist eine M.t. einreihen läßt,
2. die afebrile kalte Aussaat ohne besondere Erscheinungen des Streuvorganges, aber mit Entwicklung von Metastasen,
3. die afebrile kalte Streuung, die in ihrem Metastasenbild klinisch symptomlos bleibt und bei der während des Lebens im Röntgenbild oder bei der Obduktion ein morphologischer Nachweis von hämatogenen Metastasen geführt werden kann.

Streuungen können rezidivieren und entsprechend viele Meta-

stasen hervorrufen. Die klinische Manifestation erfolgt nach verschiedenen Latenzzeiten. Hierbei kann die M.t., wie die Miliar- Tbc schon nach 8 Fiebertagen in Erscheinung treten; die mittlere Latenzzeit beträgt 3-4 Wochen, jedoch kommt bei der M.t. bei entsprechend langer Vorgeschichte die Möglichkeit der sekundären Latenz, d.h. des reaktionslosen Aufenthalts von Tuberkelbakterien im Gewebe in Betracht. Die Latenzzeiten für andere Organtuberkulosen reichen bis zu mehreren Jahren, wie z.B. beim Hirntuberkulom; Metastasen unterscheiden sich nach Zahl, Form, Lokalisation auch innerhalb des Organes und nach pathophysiologischer Aktivität. (111).

Nach Rang unterscheiden wir 3 Stadien im Ablauf der Tbc (62) :

- 1) Primäraffekt: Zirkumskript^{er} Lungenherd im frühesten Kindesalter mit der Folge spezifischer Erkrankung der regionären Lymphknoten, meist am Hilus (primärer Organherd und Lymphknotenaffektion = Primärkomplex oder Frühinfiltrat.)
- 2) Sekundärstadium: Entweder Vergrößerung des primären Lungenherdes oder hämatogene Aussaat der Bazillen ; Stadium der Allergie.
- 3) Tertiärstadium: Isolierte Organ - Tbc; Stadium der rela-

tiven Immunität.

Die biologische Antwort des Körpers auf die Tbc- Bazillen erfolgt verschieden:

- 1) Produktive proliferative Prozesse: Tuberkel-Bildung
- 2) Exsudativ- entzündliche Prozesse: Das sich bildende Exsudat verfällt der Verkäsung. Beide Prozesse sind stets gesetzmäßig miteinander verknüpft.

Solange Tuberkelbakterien im vaskulären Exsudatstrom liegen, werden sie von den Chemotherapeutika erreicht und geschädigt; innerhalb einer Verkäsung oder eines von Granulationsgewebe umgebenen Herdes sind sie schwer erreichbar. Der tuberkulöse käsige Bezirk differenziert sich entweder gar nicht, er wird zum Tuberkulom, nimmt Kalksalze auf, erweicht und verflüssigt sich oder schreitet im Sinne des entzündlichen Prozesses lokal fort. Er wird erkennbar an den bekannten klinischen Lokal- und Allgemeinerscheinungen (S.a. Kap. 5 u. 6.) . Die Heilung oder der Stillstand der Krankheit hängt von Art und Größe der Metastasen ab. Große Metastasen mit umfangreichen Nekrosen können nur abgekapselt werden (z.B. Lungenkavernen), kleine dagegen vernarben in einem Geflecht aus kollagenen Fibrillen, Fibrozyten und Kapillaren. Superinfektion, Exazerbation, Rezidive und Reinfektion sind möglich.

4.2. Makroskopische und mikroskopische Pathologie an Hirn und Rückenmark

Das anatomische Substrat der M.t. läßt sich zeitlich gestaffelt beschreiben ohne Therapie, nach dreimonatiger Behandlung und nach wesentlich längerer Verlaufszeit (170). Diese Einteilung differiert in der jeweiligen therapeutischen Ära vor dem Streptomycin bis zu der differenzierten Kombinationstherapie mit Steroid- Gabe, die heute weitgehend praktiziert wird. Weil die Erkrankungsdauer, die Medikamentendosis und die pathologisch- anatomischen Befunde jedoch nur individuell in einem festen Verhältnis zueinander stehen und die Verlaufsabwandlungen unter Chemotherapie zwar etwa die exsudative Phase abkürzen und die Vernarbung in der produktiven Phase beschleunigen, jedoch nur zu quantitativen Unterschieden im histologischen Bild führen, korreliert die morphologische Differenzierung am besten mit der des Therapieerfolges:

1. Bei morphologisch nicht feststellbaren Zeichen von Exsudat findet sich kein Hinweis für eine wirksame Therapie.
2. Bei morphologisch sichtbarem Übergang von der akuten exsudativen zur chronischen produktiven Phase oder Stop der exsudativen Phase ist ein Therapieerfolg augenscheinlich.

Makroskopisch sind bereits gewebliche Auswirkungen von exsudativen und produktiven Prozessen sichtbar : Eine ödematöse Aufquellung der basalen Hirnhaut mit vermehrter Gefäßinjektion bei akutem Prozeß, der den inflammatorischen Zeichen entspricht, mit fortschreitender faseriger Organisation des schmierigen, trüb- grau- weißen bis braun- gelben, grünlichen Exsudates in den chronischen Fällen.

Letztere weisen auch vermehrt die pannusartige Verdickung der Leptomeningen auf und die stärkere Induration als Zeichen produktiver Phasen. Ein Beweis für Chronizität ist die Ependymitis granularis (6,19,33,53,68,79,92,11,120,137,159) Selten kann bei chronisch- produktiven Phasen der behandelten M.t. der Prozeß auf das Hirnparenchym überspringen; dabei bleibt ungeklärt, ob sich der Prozeß per continuitatem oder entlang eines Rindengefäßes ausbreitet (35,62,67,79). Vor allem im Bereich der Zisternen zwischen dem Chiasma opticum und der Medulla oblongata sowie im Sulcus lateralis wird der Subarachnoidalraum ausgefüllt. (Arachnitis optico- chiasmatica). Am deutlichsten in der Nähe der Gefäße mit teils dicht besäten, teils zusammenfließenden Miliarknötchen belegen käsige Auflagerungen die Hirnbasis zuckergußähnlich und umschließen die Hirnnerven. Zur Konvexität und in Richtung Rückenmarkshäute verliert der entzündliche Prozeß an Intensität, die pia mater zeigt dort eine leichte milchige Trübung (35,79,135).

Eine Arachnitis circum- scripta spinalis kann getrennt auftreten. Histologisch imponieren wesentlich die schweren Gefäßveränderungen mit ausgedehnter Endarteriitis, Periarteriitis und Panphlebitis. Die Intimaveränderungen umfassen umschriebene Tuberkel, diffuse zirkuläre Intimaentzündungen, die sich hyalin und fibrinoid umwandeln und auf die Media übergreifen können (6). Diese erheblichen Wucherungen in der Intima der kleinen Arterien können zu Einengungen und Verschlüssen der Lumina führen, die ihrerseits für Erweichungen und Blutungen verantwortlich sind. In den gefäßbedingten Nekrosen kann es zu Verkalkungen kommen.

Die M.t. kann weitgehend fibrös ausheilen (170). Die Heilungen des produktiven Stadiums geht stets mit Narbenbildung einher, die sich an der Hirnbasis in mannigfacher Form äußert. Die Progression der Gefäßprozesse kann zum frühzeitigen Tod führen. Neue Krankheitsschübe und Heilungsvorgänge ergeben naturgemäß ein sehr polymorphes Bild. Eine Restitutio ad integrum ist möglich, wenn die Entzündung in exsudativem Stadium ihr Ende nimmt.

Eine genaue Darstellung der pathologisch- anatomischen Befunde geben z.B. ASKALAZY (6), PETTE (120, 121), BODECHTEL et al. (19) SITTECH (145), UEHLINGER (68, 159), RODRIGUEZ, ARIAS (131) et al.

TAKEYA (155) zeigt in seiner neuropathologischen Besprechung

von anatomischen Atlasserien aus Japan eindrucksvolle histologische Befunde, ebenso SCHEIDEGGER (136) für Schweizer Verhältnisse.

BROSKI et al. (22) finden bei Arachnitis circum-scripta spinalis und M.t. Riesenzellen selbst im bradytrophen Knorpelgewebe der intervertebralen Disci !

ROSNOWSKI (13) umreißt sorgfältig die degenerativen Veränderungen (Mineralisation durch Kalzium- und Eisensalze) und Riesenzell- Verdauung der elastischen Gefäßmembrane bei histologischen Präparaten aus Polen und schließt auf den Verlust der periodischen Funktion der Gefäßwanddehnung durch die Beobachtung der Fibrosierung der Intima und Adventitia.

DONIACH (39) hebt 1961 eine Arteriitis der Meningealgefäße bei Streptomycin- therapierten Patienten als gut zu bewertendes Ereignis heraus, da sich postinfektiös eine neue Intimaformation mit elastischen Fasern histopathologisch nachweisen läßt, wenn die Patienten länger als 4 Monate überleben.

4.3. Komplikationen und Folgekrankheiten und deren klinische Bedeutung

Speziell unter dem Einfluß der modernen Chemotherapie tre-

ten neurologische und psychische Veränderungen in einer sehr vielfältigen Symptomatik in Erscheinung, die fast die gesamte Vielfalt der cerebralen Syndrome umfaßt. Die sekundären Noxen zumal der chronischen, zur Enzephalitis exazerbierten M.t. führen zu pathologischen Bildern, die sich einer strengen Systematik entziehen, jedoch individuelle Besprechung verdienen. In Anlehnung an die Vorbilder von ZOLLINGER (170) und JANSSEN (79) seien erwähnt;

1) Die Verlegung der subarachnoidalen Liquorräume führt zum Hydrozephalus chronicus internus, communis, seltener externus und occlusus; sie führt auch zum Hirnödem mit der Folge meningoenzephalitischer Allgemeinerscheinungen durch Einwirkung tuberkulo- toxischer sowie medikamentös- toxischer Substanzen.

2) Die Fibrosierung der Leptomeninx führt neben der Entstehung des Hydrozephalus durch vermehrte Liquorproduktion und Resorptionsstörungen zur Perisklerose von Gefäßen, zur Myelomalazie, zu Sperrliquor und zur Rückenmarksläsion.

3) Die basalen Verklebungen haben Hirnnervenlähmungen zur Folge.

4) Die Auskleidung und Verlegung der perivaskulären Lymphspalten zieht ein Hirnödem oder eine direkte Rindenläsion mit den meningoenzephalitischen Allgemeinerscheinungen nach sich.

5) Dasselbe geschieht durch Austritt toxischer Substanzen aus der weichen Hirnhaut.

6) Die Endarteriitis wirkt sich als Enzephalomalazie aus mit Herdsymptomen wie Krämpfen, spastischen Lähmungen, Paresen, aber auch in Form von Zwischenhirnsymptomen mit endokrinen und vegetativen Störungen. Diese Zwischenhirnsymptome können auch direkt über tuberkulöse Granulation im Neuroengeflecht entstehen.

7) Die Panphlebitis läßt Blutungen oder hämatologische Infarktion mit Herdsymptomen, z.B. Paresen, entstehen.

Arachnitis optico- chiasmatica und Arachnitis circumscripta spinalis bei M.t. sind als typische Sonderform hervorzuheben: Erstere betrifft bei progredienter Verschwartung bei der Blätter der Leptomeninx den Bereich des Chiasma opticum, das Infundibulum und die Austrittsstellen von Hirnnerven. Sie verläuft mit möglicher Erhöhung des intrakraniellen Druckes (Stauungspapille !) zur progredienten Einschränkung des Gesichtsfeldes unter dem Bilde der sekundären Opticusatrophie mit heteronymen Gesichtsfeldausfällen oder seltener mit hemianopischen Defekten oder konzentrischer Einengung. Die isolierte spinale M.t. bewirkt den spinalen Block mit Sperrliquor, vereinzelt sogar Querschnittslähmungen.

BEHAR (10) erzeugt 1963 experimentelle M.t. bei Kaninchen durch Einbringen von Tuberkelbazillen in die Zisterna magna. Bei den nicht sensibilisierten Tieren kommt es nicht allein

zu einer tuberkulösen Leptomeningitis, sondern zum Befall von Hirnnerven, Gehirnparenchym, Ependym und Plexus. Dies wird nicht als Komplikation, sondern als übliche Manifestation im Rahmen des Grundprozesses wie eine simultane Meningo- Enzephalo- Neuro- Chorioiditis gedeutet.

DASTUR et al. (34) untersuchten 1970 für indische Verhältnisse den pathologischen Ablauf von M.t. am Beispiel von 100 verstorbenen Patienten mit einem Durchschnittsalter bei Kindern von 2,85 und bei Erwachsenen von 31,6 Jahren. Sie finden generell eine dicke, dichte, adhäsive, plaqueartige, fast chronische Hirnhautentzündung mit Ausdehnung des basalen Exsudates bis zur Umgrenzung des Rückenmarks. In 18% der Fälle, meist bei Erwachsenen, wird eine primär spinale M.t. bemerkt, die sich nach kranial ausdehnt, 33% bei Erwachsenen zeigen Einengung oder Blockade der Foramina Luschkae und selbst der großen Basalarterien. Die hauptsächliche parenchymale Läsion ist die Infarzierung des Gebietes der A. cerebri media. Hemiplegische und hemiparetische Symptome deuten auf Ischämie und Erweichungsprozesse hin. Eine Randzonen- Enzephalitis von Hirnstamm und Kleinhirn mit Infiltration des Exsudates in subthalamische Region unterhalb des Putamen haben möglicherweise hemiballistische Bewegungen ausgelöst. Bei den Hydrozephaluszeichen sind die Seitenventrikel und der III. Ventrikel stärker als der Aquaedukt und der IV. Ventrikel dilatiert; in 13% der Fälle

verengen Exsudat, periependymales Ödem oder ein Tuberkulom den Aquaeduct.

Als signifikanter Mechanismus der Hirnschädigung fällt das diffuse cerebrale Ödem in 25% der Fälle bei Abwesenheit von Infarkten und Tuberkulomen auf. Letztere treten häufiger bei therapierten Patienten auf als bei unbehandelten. Allerdings überlebten die therapierten Patienten gewöhnlich mehr als 4 Wochen die unbehandelten.

Organisation und Verhärtung des basalen Exsudates scheint eher eine Folge protrahierter Krankheitsdauer und schlechter Abwehrlage als von Therapieschäden zu sein.

Extrakranielle Tbc, primär der Lungen, ist in 97% der Fälle augenscheinlich.

DASTUR et al. (34) diskutieren die autoptischen Veränderungen an Hand von 20 Fällen.- Die weiße Substanz weist eine diffuse fleckige Rarefikation mit Markverlust, peri- oder paravasaler ödematöser Auflockerung und mononucleärer Zellreaktion sowie mäßiger Astrozytenvermehrung und gelegentlicher Gefäßerweiterung auf.

Die graue Substanz stellt sich dar mit Nervenzelldegeneration, Desorganisation, begleitender Oligodendogliavermehrung, diffuser Astrozytenreaktion und intrazellulärer Vakuolenbildung in den sehr akuten Fällen. Das Bild einer diffusen ödematösen Enzephalopathie überragt das einer postinfektiösen allergischen, selten bleibt die hämorrhagische

Leukenzephalopathie. Der Autor macht eine Sensibilisierungsreaktion wesentlich für die Pathogenese verantwortlich.

RODRIGUEZ- ARIAS et al. (131) erwähnen 3 Fälle von M.t. unter 98 Obduktionen, deren Ursprungsherd eine viszerale Tbc ist, die in ihrem Krankengut der Jahre 1963/64 gegenüber dem der Jahre 1959/63 um 4% ansteigt.

LUSE (96) untersucht 1966 in den USA Fälle von chronischer Entzündung des ZNS und warnt vor voreiliger Diagnostik, etwa durch Hirnbiopsie, die in einem Fall zur enzephalitischen Ausbreitung einer M.t. führte.

CONSTANTINI et al. (27) setzen bei 17 Fällen neurochirurgisch nachgewiesener Hirntuberkulose eine topographische Einteilung der stets vorhandenen Randenzephalitisareale fest und vergleichen die Läsion retrospektiv mit der Symptomatik.

KOSLOWSKI et al. (87) diskutieren 1963 die Pathogenese von späten Spinalblöcken bei 2 Jugendlichen 7 und 9 Jahre nach erfolgreicher Behandlung einer M.t. im Kindesalter. Die intraspinale Raumforderung kann durch primäre unvollständige Verklebung des Rückenmarks mit sekundärer Quetschung der Cauda equina beschleunigt sein, da bei einem Neugeborenen der Conus medullaris bei L3, beim Erwachsenen zwischen L1 und L2 liegt. Als Ursache des spinalen Blockes wird auch die reaktive Arachnoiditis nach intrathecaler Streptomycin-Injektion angenommen, wobei das Medikament die tuberkulöse Arachnoiditis der vorgeschädigten Meningen durch chronische

Inflammation mit proliferativer Reaktion erneut verdickt und so die Blockbildung beschleunigt. Die Mehrzahl dieser die Liquorpassage behindernden Verklebungen tritt im 2. Monat des Leidens mit Zeichen einer Wurzelreizung auf. Allzu häufige Lumbalpunktionen können eine mechanisch-traumatische Arachnoiditis begründen.- Die Autoren möchten die genannten pathogenetischen Noxen in Kombination für den Prozeß verantwortlich machen.

KRAUSE (88) erkennt bereits bei der Differentialdiagnose von Rückenmarkstumoren mit Brown- Sequard'scher Lähmung, bzw. Paraplegie mit Sphinkterlähmung, daß die Kompression des Rückenmarks nicht tumorös, sondern durch eine zirkumskripte subarachnoidale Liquoransammlung verursacht werden kann.

RILEY (128) beschreibt pathologisch- anatomisch bei einem Fall die verheerenden Auswirkungen von gemischter Pneumokokken- und tuberkulöser Meningitis, die nach septischer Streuung der Keime fast alle parenchymatösen Organe miterfaßt.

5. Auswertung klinischer und literarischer Daten aus

Anamnese und Symptomatologie, Diagnose und Differentialdiagnose

5.1. Anamnese: Länge, Entwicklung und Charakteristik

Die Inkubationszeit zwischen dem Eindringen der Bazillen

in den Organismus und in die Blutbahn und dem klinischen Ausbruch der Krankheit ist schwer zu erfassen und variiert beim Erwachsenen etwa zwischen 10 Tagen und selten mehr als 3 Monaten. (68). Die M.t. besitzt einen Frühjahrsgipfel, bedroht neben den ersten 3 Lebensjahren die Pubertätszeit und manifestiert sich abhängig von Alter, Geschlecht und den für die Tbc bekannten Umweltfaktoren (S.a.Kap.2).

Eine typische und klassische Vorgeschichte läßt sich nicht erheben. Etwa 60% der Fälle beinhalten uncharakteristische Klagen wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Essensunlust, schlechend subfebrile Temperaturen und Leistungsschwäche. Sie werden von psychischen Alterationen wie vermindertem Antrieb und " Unreflektiertheit " begleitet (11,66,68,79,137). Anamnestiche Parallelen zur M.t. werden z.B. von REGLI (12) für die Meningitis purulenta präzis beschrieben.

5.2. Prodromalerscheinungen und krankheitsauslösende Faktoren

Die Auswertung der Krankengeschichten läßt die Bildung von Formenkreisen krankhafter Zustände zu, die bei unbekannter Infektionsquelle und negativem Lungenbefund (Punkt 2-6 der Tabelle 9) als sekundär auslösende Faktoren für M.t. beim Einweisungstermin Bedeutung erlangen. Sie decken sich zum Teil mit den in Kap. 2.9. beschriebenen Vor- und Begleitkrankheiten, so weit diese zum Zeitpunkt der Aufnahme persistieren.

Tabelle 9:

Krankheitsauslösende Faktoren

1)	Absolute Fallzahl	Prozent
a) Exazerbation oder Rezidiv eines Tbc- Lungenbefundes einschließlich Pleuritis exsudativa (17)	81	47,6%
b) Bestehende nicht pulmonale Tbc als augenscheinlich auslösendes Moment für M.t. (7)		
2) Entzündliche Erkrankungen (Grippaler Infekt, Tonsillitis, Laryngitis, Pharyngitis, Otitis, Hepatitis, Gastritis)	41	24,1%
3) Systemerkrankungen, degenerative Erkrankungen Neubildungen (Diabetes, Gerinnungsstörungen, M.Boeck u.a.)	16	9,4%
4) Besondere körperlich- geistige Überbelastung, psychogene Faktoren, Schwangerschaft und Geburt	14	8,2%
5) Traumen (Schädelhirntrauma, Frakturen, Z.n. operativem Eingriff)	11	6,5%
6) Herz-, Gefäß-,Blutdruckleiden	7	4,1%
	170	100 %

5.3. Allgemeinzustand und Organbefunde einschließlich gleichzeitiger Organ- Tbc bei der Aufnahme

Die in Kapitel 2.8. beschriebene anamnestische Lungen- Tbc und Organ- Tbc bei 138 Kranken (81,2%) findet bei der Aufnahme laut Kap. 5.2., Punkt 1 nur bei 51 Patienten (30%) aktuell ihre Bestätigung. Die restlichen 89 Fälle bieten zunächst keinen klinischen Anhaltspunkt für die Existenz einer Tbc neben den anderen krankhaften Befunden und unterstreichen die Schwierigkeit des diagnostischen Vorgehens. 23 Patienten (13,5%) werden in erheblich reduziertem Allgemeinzustand eingewiesen und bieten Beschwerden und Symptome, die auf Meningitis hinweisen (11,66,68,79,126,137).

5.4. Beschwerden, Symptomatologie

Tabelle 10

Beschwerden:

- 1) Mattigkeit, Leistungsschwäche, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl,

" komisches Gefühl ".

- 2) Kopfschmerz in allen lokalen und qualitativen Schattierungen, Nackenschmerz, Ohrenschmerz, Rücken- und Kreuzschmerz, Summen im Kopf, Druckgefühl hinter den Augenbulbi.
- 3) Fieber und subfebrile Temperaturen, Schwitzen, Kältegefühl, kalter Nachtschweiß, Hyperhidrosis.
- 4) Appetitlosigkeit, vermehrtes Durstgefühl.
- 5) Psychische Alterationen: Verlangsamung, Unlust, Benommenheit, Apathie, Bewußtseinsstörungen, Unruhezustände, Klagen und Wimmern, akustische Halluzinationen, Verwirrtheit, Phantasieren, Wesensänderung.
- 6) Inappetenz.
- 7) Schwindel, Übelkeit.
- 8) Herz- und Kreislauf- Alterationen wie Kollapsneigung, Pulsbeschleunigung, Herzklopfen, Blässe.
- 9) Eingeschränkte Beweglichkeit des Kopfes.
- 10) Diarrhoe und Obstipation.
- 11) Leib- und Gliederschmerz.
- 12) Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis.
- 13) Hormonelle Störungen, z.B. Amenorrhoe.

- 14) Vielfältige Störungen organisch- neurogener und vegetativer Funktionen, die im Rahmen des neurologischen Befundes objektivierbar sind (Funktionsstörungen von Hirnnerven, Reflexen, Motilität, Koordination, Sensibilität) s.a. Kap. 6.

Tabelle 10 beschreibt die im eigenen Krankengut auftretenden Beschwerden und subjektiven Symptome in abnehmender Häufigkeit, die zusammen mit einer Objektivierung durch den neurologischen Untersuchungsbefund zur Diagnose führen und den klinischen Verlauf begleiten.

Die Allgemeinbeschwerden der Tbc- Infektion werden durch typische Meningitis- Symptome in abnehmender Häufigkeit präzisiert. Kopfschmerz, Nackensteifigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Reflexanomalien, Augensymptome, Temperaturerhöhung und Gewichtsverlust sind die häufigsten und fast konstant zu bewertenden Parameter in den Krankengeschichten. Bei fortgeschrittenem Stadium schließen sich Bewußtseinsstörungen, Hirnnervenstörungen, vor allem der Nn. II, III, VIII, Kahnbauch und Opisthotonus mit Beugestellung der Beine, Muskelspasmen und Rigidität, Neigung zu Kontrakturen, Hyperextensionen, Kloni, Tremor an.

Zu den schweren Symptomen sei aufgezeigt: das enzephalopathische Stupor- Syndrom, Extrapyramidalsymptome, Enthirnungsstarre oder Mittelhirnsyndrom, generalisierte Krampf-

anfälle und fokale Epilepsien, z.B. durch Narbenreiz einer lokalisierten M.t., einer " Meningite en plaque ", die ihren Sitz gewöhnlich in Nachbarschaft der Sylvischen Furche hat. Hypothalamische Syndrome wie Adipositas, Dystrophia adiposogenitalis, Cushing- Syndrom, Marasmus treten auf. Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus und hypophysäre Störungen sind selten zu beobachten. Hirnnervenstörungen, vor allem der Nn. II,III,V,VI und VIII verdienen besondere Beachtung (s.a.Kap. 6, Punkt 1, 2-4).

Weitere z.T. detaillierte symptomatische Analysen geben BENDER (11), DENIK (35), GEIGY (54), HEGGLIN (66), HEIN et al. (67/68), MUMENTHALER (107), REGLI (126), SCHEID (135), SCHRADER et al. (137).

5.5. Diagnose und Differentialdiagnose

Tabelle 11: Zeitabstand vom Beginn der Krankheit bis zur Diagnosestellung

Zeit	Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Anzahl d. Pat.	2	3	3	4	2	3	22	8	3	16	0	3	0	36	
									(17,8%)			(21,2%)			

Bis	2 1/2 Wochen	- 7	Bis	10 Wochen	- 1
Bis	3 Wochen	- 21 (12,3%)	Bis	12 Wochen	- 6
Bis	3 1/2 Wochen	- 2	Bis	4 Monate	- 3
Bis	4 Wochen	- 9	Bis	5 Monate	- 1
Bis	6 Wochen	- 5	Bis	6 Monate	- 3
Bis	8 Wochen	- 7			

Tabelle 11 zeigt die Verteilung des Zeitabstandes vom Beginn der Krankheit mit Erstsymptomen bis zur klinischen Diagnosestellung. Dabei sind Gipfel von 7-8 Tagen (17,8%) und 14 Tagen (21,2%) für die direkten Erregernachweise durch Mikroskop und Kultur und nach 3 Wochen bis zu 6 Monaten für die Tierversuche zu verzeichnen. Von 170 Einweisungsdiagnosen sind 118 (69,4%) zutreffend oder geben zumindest einen Verdacht auf M.t. an.

Tabelle 12:

Meningitis- Tbc	118	(69, 4%)
Meningitis unklarer Genese	25	(14,7 %)
Unklarer fieberhafter grip- paler Infekt mit Kopfsympto- matik ("Kopfgrippe")	9	(5,3%)
Herdenzephalitis/Dienzephalitis	6	(3,5%)
Eitrige (bakt.)Meningitis	5	(1,9%)
Virus- Meningitis	4	(2,35%)
Lymphozytäre Meningitis	3	(1,76%)
	170	(100 %)

Die vorläufige Diagnose wird im eigenen Krankengut bereits im Klinikbereich in 157 Fällen (92,3%) richtig gestellt. Sie taucht zumindest differentialdiagnostisch auf und bedient sich der häufigen Lungen - Tbc an Hand der Röntgenbefunde als auch der Liquordiagnostik als führenden Hinweisen.

Die Frühdiagnose einer M.t. ist von eminenter Wichtigkeit, da von der Frühtherapie der weitere klinische Verlauf mit Komplikationen und Defektheilungen entscheidend abhängt. Sie stützt sich auf Anamnese mit Möglichkeiten der Tbc-Exposition, allgemeinen und neurologischen sowie psychischen Untersuchungsbefunden, Bakteriennachweis im Liquor (S.a. Kap. 3) und allgemeinem Liquorbefund, Laborwerte wie Blutkörperchen- Senkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl, Serumelektrophorese, Blutzucker, Harnbefund (Dia-zoreaktion positiv !) und spezifische Nachweise für differentialdiagnostische Erwägungen wie Leberpunktion, Tuberkulinreaktion; auf Röntgenbefunde von Lunge und Schädel, die Pneumenzephalographie und auf das EEG. Diese Zeichen werden in Kapitel 6 ausgewertet und besprochen.

Die Differentialdiagnose:

Die M.t. ist das Beispiel einer bakteriellen, nicht eitrigen, lymphozytären Meningitis, deren Verwechslung infolge

Erregernachweis nicht möglich ist. Eine lymphozytäre Reizmeningitis bei anderen neurologischen Erkrankungen ist abzugrenzen. Die hauptsächlich erregerbedingten nicht eitrigen (serösen Meningitiden) werden durch Bakterien, Pilze, Protozoen, Rickettsien und Viren hervorgerufen(107). Sie sollten ggf. durch Diagnoseerhärtung nachgewiesen werden

Differentialdiagnostisch ist die abakterielle, lymphozytäre (seröse) Meningitis interessant. Die Chorio- Meningitis des in den USA bekannten Armstrong - Virus, Virusenzephalitiden bei Poliomyelitis anterior, bei Mumps, Masern, Pocken und Tollwut, dauz Zeckenenzephalitis, Enzephalitis lethargica epidemica (Economo) und Zytomegalie, die Lues des ZNS Pfeiffer'sches Drüsenfieber, Tuberkulome und Hirntumore, die Boeck'sche Granulomatose, Morbus Hodgkin sind zu berücksichtigen. Die durch Serumtest eruierbare Leptospirose, Toxoplasmose und Aspergillose, Brucellose, Mononukleose und Listeriose sowie der Botulismus als Enzephalose sind abzuklären (7). Typhus und Paratyphus geben Anlaß zu differentialdiagnostischen Überlegungen. Die allergische Enzephalitis, zu denen auch die multiple Sklerose oder Enzephalitis disseminata gezählt wird, sei hervorgehoben. Die seltene genetisch ungeklärte epidemische myalgische Enzephalomyopathie (107) sei erwähnt. Hirnabszesse mit Mischinfektion und Gefäßprozessen wie Arteriosklerose geben oft Anlaß zur

Respektierung, selten die rezidivierende Meningitis nach Mollaret. Eine Sonderstellung nehmen hepatotoxische enzephalale Syndrome ein. Auch ein akutes Abdomen (Appendizitis, Colpitis, Pyelonephritis) wird häufig diagnostiziert (24). Traumatische Hirnschäden wie Commotio cerebri, epi- und subdurale Hämatome, Pachymeningosis hämorrhagica interna oder Geburtstraumen können die Diagnose verdecken.

Der Reichtum hirnnorganischer pathologischer Noxen mit ähnlicher Symptomatik spiegelt die Mannigfaltigkeit differentialdiagnostischen Bemühens wieder (11, 35, 54, 66, 68, 107, 119, 120, 121, 135, 137, 142, 170).

HORSLEY (72) weist bereits 1909 auf die schwierige Abgrenzung der M.t. zur chronischen spinalen Meningitis hin.

CASTAGNE (24) berichtet über 2 Fälle, deren erstes Symptom bereits eine Paraplegie und verwirrend rätselhaftes Abdominalbeschwerden sind.

LORRIS (112) beschreibt 1964 eine milde 4- monatige schleichende Vorphase von M.t. ohne Therapie mit prompter Reaktion auf eine Zweifachtherapie; dabei werden die Lymphknoten der Scalenusgruppe zur Diagnostik mit positivem Ergebnis punktiert !

HAGER- MALECKA (60) und PARSONS et al. (115) schlagen 1968 in Polen zur Diagnostikerweiterung einen Blut- Bromtest vor, der differentialdiagnostisch bei 3 atypischen Bildern von Meningitis in deren Krankengut geholfen hat.

HAMMER (61) weist auf die diagnostisch wertvolle Hilfestellung der Angiographie (S.a.6.8.) bei je einem Fall von M.t., basaler Aneurysmablutung und basaler Meningealinfil-

tration durch ein Melanoblastom hin.

Auch ZACH et al. (113) besprechen 1966 in Prag die Differentialdiagnose von M.t. zu 2 Meningealkarzinomen in Form einer Bronchial- Ca- Metastase und als Teil eines generalisierten Lymphosarkoms. Sie versuchen in allen unsicheren Fällen eine antituberkulöse Therapie.

KOZLOWSKI (87) führt an Hand zweier kindlicher Fälle aus, daß spinale Blöcke durchaus als Symptom früher Diagnostik auftreten (S.a.6.4.3.); der Autor spricht sich gegen zu häufige traumatische Läsionen bei der Liquorpunktion aus.

MERREM (101) dagegen besteht auf der mechanischen Methode der Liquorentnahme zur Diagnostik.

COURTY et al. (30, S.a.Kap. 2.) führen die diagnostisch auffallenden motorischen Störungen bei M.t. an, gestützt auf 15 Fälle bis 1970.

HUEMPHNER et al. (75) finden 1965 bei einer M.t. in den USA mit letalem Ausgang autoptisch 2 Bazillen einer Gruppe *Mykobakterium tuberculosis et cansasii* !

BERLIN (12) und PARSONS et al. (115) weisen in Berichten über je 11 und 2 Fälle 1963 und 1965 in den USA ausführlich auf differentialdiagnostische Anstrengungen zur Abgrenzung der M.t. von Tuberkulomen hin. 90% der Hirntuberkulome können durch interne Therapie geheilt werden.

KAHL- KUNSTSTETTER et al. (81) finden 1966 in Polen eine 54- jährige Patientin mit M.t., die ein Jahr lang ohne meningale Symptome, mit afebrilen Verlauf und den Syndromen

eines Pseudotumors behandelt wird. Auch HUGHES et al. (76) differenzieren an Hand von 5 Fällen die M.t., indem sie die Trias von klarem Bewußtsein, Fieberlosigkeit und Hyporeflexie als verlässliches Zeichen für eine " neoplastische Meningitis " angeben.

STONCEK et al. (152) verifizieren 1954- 1964 in der CSSR durch Autopsien 23 Fehldiagnosen bei M.t. von 41 Fällen. Sie unterstreichen die Notwendigkeit, bei der Liquordiagnostik das breiteste Spektrum zu nützen, über das ein Labor verfügt.

ADAMS et al. (1) finden nach hohem diagnostischen Aufwand differentialdiagnostisch bei angenommener M.t. 1967 in den USA eine direkte akute Enzephalitis, bevor der Keimnachweis (Herpes simplex- Virus!) erfolgen kann; dieser Keim gilt als verantwortlich für die Entwicklung einer akuten hämorrhagischen Enzephalitis.

Da beim differentialdiagnostischen Vorgehen der neurologische Aufnahmebefund bei ähnlicher Symptomatik der bekannten Meningitiden nicht ausreicht, sind laborchemische Untersuchungen zur Typisierung unumgänglich.

6. Klinik: Verlauf mit prä- und posttherapeutischem Ver- gleich

6.1. Klinisch- neurologischer Untersuchungsbefund

6.1.1. Das Symptom Nackensteife kann wie bei den meisten Meningitiden als zuverlässiger Parameter für Diagnostik und Verlauf gewertet werden. Bei Einweisung ergeben sich folgende Abgrenzungen für die M.t. :

Kein Meningismus	12 Patienten	(7,0%)
leichter Meningismus(+)	68 Patienten	(40%)
mittlerer Meningismus(++)	57 Patienten	(33,5%)
schwerer Meningismus (+++)	33 Patienten	(19,5%)
170 Patienten		(100 %)

Entsprechend einzuordnen sind das Kernig'sche Phänomen, das Brudzinski- Zeichen, die Jagdhundstellung.

Posttherapeutisch wird weder bei den geheilten, noch den restgeschädigten Patienten Nackensteifigkeit beobachtet.

6.1.2. Augenmuskelsymptome

finden sich in Form von Doppeltsehen 37 mal (21,7%), als Muskelblickparesen 25 mal (14,7%), als Ptosis 16 mal (9,4%) als Nystagmus 28 mal (16,4%), als Deviation- conjuguée 9 mal (5,3%) . Einschränkungen der Augenbewegungen in allen

Schweregraden finden sich bei 48 Fällen (28,2%). Die Parese des N. abduzens ist dabei fast durchweg vertreten. Die Occulomotoriusparese ist seltener und meist mit einem Prozeß von hohem Schweregrad verbunden. Posttherapeutisch lassen sich Augenmuskelsymptome nur in 15 Fällen (9%), in leichtem Maße in 5 Fällen (3%) als hinderlich empfunden nachweisen.

6.1.3. Pupillenveränderungen

zählt man bei 33 Patienten (19,4%). Es handelt sich um Anisokorie, träge oder fehlende Reaktion auf Licht und Konvergenz, entrundete oder lichtstarre Pupillen.

6.1.4. Fundusveränderungen

liegen in 43 Fällen (25,3%) vor in Form von Stauungspapille, Tuberkelherden mit z.T. frischer Aussaat von miliaren Knötchen (5%), unscharfen Papillen, Papillitis, Gefäßveränderungen, Pseudoneuritis und Chorioiditis.

6.1.5. Andere Hirnnervensymptome

Bei 42 Patienten (24,7%) lassen sich Hirnnervensymptome außerhalb der Nn. III, IV, VI nachweisen. Am häufigsten tritt eine Schwäche oder Parese des N. VII auf (20 Patienten entsprechend 11,7%, in 7 Fällen zentral entsprechend 4,1%), gefolgt von einer Läsion des sensiblen Orbitalastes des N. V (8 Fälle entsprechend 4,7%). Der N. VIII ist nur in 6 Fällen (3,5%) betroffen.

6.1.6. Reflexe

Die Reflexmuster bei M.t. sind durch die pathophysiologisch begründeten Veränderungen an der Hirnbasis im Hinblick auf die Hirnnerven wertvoll als pathognomonische Zeichen des Zustandsbildes und zur Seitendifferenzierung (S.a.6.1. 2-3, 6.1.5-8); die Aufzeichnungen der peripheren Extremitätenreflexe treten dem gegenüber bei M.t. an Wert zurück.

6.1.7. Pyramidenbahnzeichen

Zeichen der Pyramidenbahnschädigung treten in 58 Fällen (34,1%) im Krankheitsverlauf auf und weisen bei den Kranken mit negativer Verlaufskomponente auf eine mögliche enzephalitische Ausbildung des Prozesses hin.

6.1.8. Paresen

Paresen treten im Rahmen der Augenmotilitätsstörungen (6.1.2.), als Trigemini- und Facialisläsionen auf; zu 21 % in Form von reinen Augenmuskelparesen und zu weiteren 24% in Form anderer zusätzlicher Hirnnerv-paresen. Nur bei 4 Kranken wurden Hemiparesen beobachtet.

lassen sich allgemeine und psychomotorische Antriebsstörungen herausstellen, die im Hintergrund des als still, interesselos oder "total unauffällig" beschriebenen Patienten stehen.

Eine Kombination der beschriebenen Symptome ist nicht nur möglich, sondern fast die Regel, wie es im Rahmen des psychorganischen Syndroms bekannt ist.

6.1.9. Koordinationsstörungen

treten in 16 Fällen auf (9,4%) und äußern sich in Dys- und Adiadochokinese, Gangataxie und entsprechendem Unvermögen, Fingernasenversuch - und Kniehackenversuch sowie Gangproben durchzuführen; sie sind nur bei bewußtseinsklaren Patienten verwertbar und werden in den Unterlagen z.T. vom psychoorganischen Syndrom überlagert.

6.1.10 Andere neurologische Symptome

Hyper-, Hypo- Parästhesie, Hypalgesie, Hyperpathie, epikritische Sensibilitätsmißempfindungen auf Temperatur, Raum, Lage, Tiefe und Bewegung werden von den Patienten angegeben; ebenso Hypermotilität, Tremor, Muskeltonusveränderungen, Fibrillation, trophische Störungen. Epilepsie findet sich in 43 Fällen (25,7%); Darmatonie sowie Blasen- und Mastdarmstörungen sind in 47 Fällen (27,6%) aufzuweisen.

6.2. Psychischer Befund

Organische Psychosyndrome sind bei M.t. häufig : Im eigenen Krankengut findet man bei 110 Patienten (64,7%) psychische Alterationen angegeben. Berücksichtigt man eine differenzierte Symptomatik, treten folgende psychopathologische Charakteristika in den Vordergrund: Der Patient unterliegt allen Graden von Orientierungsstörungen mit Somnolenz, schwerer Ansprechbarkeit und entsprechendem Unvermögen, richtige Zeit- und Ortsangaben zu machen. Diese Symptome dehnen sich häufig in Form von Bewußtseinsstörungen aus mit Reaktionsverminderung, Indolenz und Teilnahmslosigkeit.

Gedächtnis- und Merkfähigkeit lassen nach und äußern sich in verlangsamtem Denken, Konzentrationsstörungen, schwerer Besinnlichkeit und verminderter Auffassung, Erinnerungsunvermögen sowie ähnlichen intellektuellen Defekten.

Es kommt zu Wahrnehmungsstörungen mit Deliranz und Dämmerzustand, mit Illusions- und Trugwahrnehmungen.

Die formalen und inhaltlichen Denkstörungen sowie diejenigen der Stimmung primär aus dem euphorisch- manisch/ depressiven Formenkreis werden beobachtet. Schließlich

6.3. Laborwerte

Die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen gilt auch in diesem Krankheitsrahmen als ein richtungsweisendes Symptom, das eine breite Differentialdiagnostik offen läßt. Eine erhöhte Blutsenkung ist im allgemeinen im Einweisungsbefund die Regel (146 Patienten entsprechend 86%) und bleibt bei der Entlassung trotz deutlicher klinischer Besserung häufig (69 Patienten entsprechend 40,6%). Eine Normalisierung der BKS wird in 77 Fällen (50,3%) beobachtet und kann als gutes prognostisches Zeichen bewertet werden, ebenso gilt die konstant hohe Senkung als Zeichen für infausten Verlauf. Die absoluten Zahlen schwanken prätherapeutisch von 1/3 bis 106/126 und sind in der Synopse mit anderen Symptomen zu beurteilen.

Die Leukozyten verhalten sich differenzierter: Eine Leukozytose von mehr als 8000 bis zu 45 600 wird in 62 Fällen (36%) beobachtet, in 73 Fällen (43%) ist sie normal (5000-8000 Leukozyten pro cmm Blut), in 35 Fällen (20,64) erniedrigt (unter 5000 bis 1900 Leukozyten pro cmm Blut). Letzteres Symptom läßt im Sinne einer Anergie einen durchschnittlich schwereren Krankheitsverlauf beobachten und findet sich bei der Mehrzahl der Todesfälle.

HOHENEGGER (71) berichtet 1967 über einen gestörten Tag /

Nacht- Ausscheidungsrythmus für Wasser, Elektrolyte und NNR- - Steroide bei M.t., besonders für H_2O , Natrium und Kalium, die dissozzierend zu $2/3$ bei Nacht ausgeschieden werden.

SRAMKOVA et al. (148) finden 1969 einen erhöhten Aktivitätswert für die alkalische Phosphatase in den neutrophilen Zellen bei 33 Patienten mit M.t., M. purulenta und Mumps-Meningitis.

KROPACZEK et al. (89) werten einen zu 46% von 91 weiblichen Patienten beobachteten Anstieg der GOT im Blutserum (500-590 I.E.) und im Liquor als charakteristisches Symptom für die enzephalitische Form der M.t. (ohne prognostische Aussagekraft.)

CAMPBYN (23) findet 1960 in Belgien bei 13 Patienten zu 100 % vielkernige Leukozyten vor intralumbaler Streptomycinbehandlung.

6.4. Liquorbefund vor, während und nach der Therapie

Als eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien stellt sich der Liquorbefund dar. Schon der äußerliche Hinweis der opal- xanthochromen Verfärbung und die Trübung sowie Änderung der Viskosität vom serösen in den viskösen Bereich läßt den Schluß auf entzündliche Veränderungen, selten auch

auf Tumoren zu. Es finden sich vor Therapiebeginn in 131 Fällen (77%) qualitative Veränderungen des Liquors obiger Art, die nach der Therapie ohne Berücksichtigung der Todesfälle auf 5 Patienten (3%) zusammenschmelzen. Ein ebenso großer diagnostischer Wert kommt der Bildung von Spinnwebgerinnsel im stehenden Nervenwasser zu, die hier in 86 Fällen (50,6%) nachzuweisen ist. Dieses Phänomen wird durch die Eigentuberkulinisierung bei M.t. erklärt, die zur Zytolyse mit folgender spinnwebgerinnselartiger Vereinigung der Zytoplasmafäden führt. (vgl. 67, 68). Das Produkt ist besonders geeignet zum bakteriellen Nachweis durch Lufttrocknung und Ziehl-Neelsenfärbung.

Die Nonne'sche bzw. Pandy'sche Reaktion ~~mit~~ semiquantitativem Wert tritt bei 118 Patienten (69,4%) in 1-3-fach positiver Form auf. Dabei bleibt die Nonne'sche Reaktion durchwegs empfindlicher. Posttherapeutisch zeigt sich bei 46 überlebenden Patienten (27%) ein leicht positives Zeichen der Eiweißausfällung des Liquors.

Zu einer Liquor-Druckerhöhung kommt es in 78 Fällen (45,8%). FAINEBERG (43) und BHAGWATI (15) finden 1970 in Indien bei 8 Fällen eine 100%-ige Erhöhung des Liquordruckes als Primärbefund. Das Queckenstedt'sche Zeichen fehlt im eigenen Krankengut in 33 Fällen (19,4%). Die Pleo-

zytoseverhältnisse mögen Tabelle 13 entnommen werden.

(s.a. 4.6.1.)

MADDALUNO et al. (99) weisen 1968 auf erhöhte Glucoronsäurewerte im Liquor bei M.t. hin.

RITOSSA (129) vergleicht 1968 in Italien den Glukoronsäurespiegel im Liquor und Blut bei Meningokokken- Meningitis und M.t.

WIECZOREK et al. (167) untersuchen 1965 den Wert der Liquordiagnostik in 4 Verfahren, auch für M.t. und finden eine Vielzahl von Lymphozyten, Monozyten, Plasma- und Rekticulumzellen sowie Riesenzellen vom Langhans- Typ. Das Zellbild gibt Auskunft über Genese und Aktivitätsgrad entzündlicher Erkrankungen.

KOCEN et al. finden 1970 bei 18 Patienten mit M.t. initial normale Liquorwerte bei vorhandenen Meningitis- Symptomen, später nur eine polymorphe Liquorantwort, wie sie bei epiduralen Tumoren und etwa prolabierte lumbalen Diskushernien zu beobachten ist. Dieselben Autoren (168) erklären 1967 klinisch-tierexperimentell das Vorkommen von ein-, mehr und vielkernigen Riesenzellen und ordnen sie verschiedenen Krankheitsbildern zu, ohne sich auf eindeutige Spezifität festzulegen, wobei die wichtigen Abwehrfunktionen der Riesenzellen nicht angezweifelt werden.

STEMPIEN et al. (154) weisen 1968 experimentell mit Albumin, das durch Jod 131 markiert wird, darauf hin, daß

die Permeabilität der Blut- Liquor- Schranke bei M.t. leicht zunimmt, bei eitriger Meningitis stärker ansteigt und bei Virus- Meningitis fast unverändert bleibt.

HEITZMAN et al. (69) vergleichen 1970 den Bromidanteil zwischen Blutserum und Liquor zur Differentialdiagnostik fraglicher M.t. und Neurosyphilis.

Nach MUKOMEL (106) normalisiert sich der Liquorbefund von 11 Patienten mit M.t. und Hepatitis schneller als bei solchen mit M.t. allein.

Tabelle 13: Zellzahl im Liquor mit Einzelbeispielen für positiven und negativen Heilungsverlauf

Patientenzahl absolut (%)

Zellzahl		Prätherapeutisch	Höchstwert	Posttherapeutisch
Bis 50/3	13	(7,6%)	7 (4,1%)	108 (63,5%)
Bis 100/3	23	(13,5%)	6 (3,6%)	25 (14,7%)
Bis 200/3	23	(13,5%)	8 (4,7%)	11 (6,4%)
Bis 300/3	22	(12,9%)	12 (7,0%)	
Bis 400/3	23	(13,5%)	18 (10,6)	
Bis 500/3	21	(12,3%)	15 (8,8)	7 (4,1%)
Bis 750/3	10	(5,8%)	21 (12,3%)	
Bis 1000/3	14	(8,2%)	15 (8,8%)	12 (7,0%)
Bis 1250/3	13	(7,6%)	12 (7,0%)	
Bis 1500/3	6	(3,6%)	13 (7,6%)	
Bis 1750/3	1	(0,6%)	10 (5,8%)	5 (3%)
Bis 2000/3	1	(0,6%)	13 (7,6%)	
Bis 2500/3	-	-	10 (5,8%)	
Bis 3000/3	-	-	6 (3,6%)	
über 3000/3	-	-	4 (2,3%)	-
170		(100%)	170 (100%)	170 (100%)
Beispiele		48/3	3088/3	2/3 } Positiver Verlauf 1/3 } mit Heilung 32/3 } 43/3 }
		750/3	3746/3	
		1130/3	2300/3	
		1800/3	4048/3	
		1500/3	3275/3	nie 414/3
		1500/3	3720/3	nie 463/3
		415/3	435/3	nie 350/3
		793/3	1500/3	nie 4000/3
				Exitus

Kein Patient kommt ohne eine erhöhte Zellzahl im Liquor zur Aufnahme. Eine früh ansprechende Therapie bei niedriger Zellzahl bis 200/3 hat hinsichtlich des Krankheitsverlaufs die beste Prognose; auch Zellzahlen bis 500/3 bei der Aufnahme sind günstig zu bewerten. Überraschenderweise läßt eine hohe Zellzahl bei ansprechender Therapie nicht unbedingt auf einen schlechten Verlauf schließen. Dagegen ist eine auf die Therapie nicht ansprechende M.t. selbst mit recht gleichmäßiger und nicht progredient steigender Zellzahl als ungünstiges Omen zu werten (S.a. Tab. 13)

Die in der Zellzahländerung deutlich werdende vorhandene oder fehlende Abwehrkraft des Organismus wird in diesem Krankengut wenig offensichtlich : Positive Beispiele zeigen, daß extrem hohe Zellzahlen bis 4048/3 durchaus bis in die Nähe vom Nullwert gedrückt werden können und daß eine differenzierte Therapie durchaus lohnenswert erscheint. Negative Beispiele erklären, daß man an eine Heilung von seiten des Liquorbefundes nur dann denken kann, wenn die Zellzahl unter 50/3 sinkt oder sich vollkommen normalisiert. Mit häufigen Punktionen geht ebenfalls eine Liquor-Pleozytose als Reaktion auf lokale Entzündung einher, die sich später verliert (" Punktitis ") . Mittelhoh Zahlen um 400/3 führen ohne Ansprechen auf die Therapie und wirken sich ebenso infaust aus, wie extrem hohe Werte bis zu 15000/3 Zellen. Eine zytoalbuminäre Dissoziation nach

Guillain-Barré-Strohl wird in 3 Fällen aktenkundig.

6.4.2. Zelldifferenzierung

In den Anfangs- und Terminalstadien sind vorwiegend neutrophile Leukozyten vorhanden. Für 150 Patienten (88%) ergibt sich bei der Zelldifferenzierung ein deutliches Übergewicht an Lymphozyten, während die Granulozyten untergeordnet und in unterschiedlichen Werten vertreten sind. Dieses Phänomen normalisiert sich gegen Ende oder nach der Therapie, meist nach Krankenhausentlassung (bei 93 Patienten entsprechend 44%).

Bei Streptomycin- Gabe und Steroid- Gabe kommt es oft zu einer initialen Reizpleozytose.

6.4.3. Gesamteiweiß

Es findet sich immer eine Erhöhung des Gesamteiweißes über über 30 mg%. 86,9% der erhöhten Eiweißwerte im Liquor verteilen sich auf 1-5 Kafka- Einheiten. Diese Werte zeigen die deutliche Tendenz, sich bei ansprechender Therapie zu verringern. Ein Zusammenhang zwischen Liquorproteinwerten und Serum- Eiweiß kann bei den gemessenen Fällen nicht nachgewiesen werden. Offensichtlich erscheint die Gefahr von späten spinalen Blöcken bei sehr hohen Eiweißwerten (87).

6.4.4. Mastixkurve vor und nach der Therapie

Die "Rechtszacke" der " Mastix- Kolloid- Reaktion " als Zeichen der Schrankenstörung bei M.t. tritt etwas häufiger auf (39 Fälle entsprechend 22,9%) als die etwa bei progressiver Paralyse, Lues II und MS pathognomonische " Linkszacke ". Unverwertbar selten kommt es zu einer Erhöhung der Gamma- Globuline.

6.4.5. Die Elektrophorese vor und nach der Therapie

Vergleichbare Serumbefunde liegen im untersuchten Krankengut nicht vor.

MESSERI et al. (102) geben für ein italienisches Krankengut dieselbe Auskunft.

KLIOUVER et al. (63) führen 1966 bei 17 Patienten mit M.t. die Liquorelektrophorese durch und kommen zu keiner spezifischen Aussage.

Das Elektropherogramm bei M.t. beinhaltet oft andeutend 4 der ca. 9 bekannten großen Konstellationstypen; akute, subakut- chronische Entzündung , Typ des Gammaglobulin-Plasmazytoms und den Typ der Leberzirrhose mit entsprechender Verschiebung derwandernden Eiweißfraktionen.

6.4.6. Der Liquorzucker, Chloride und NaCl im Therapie- verlauf

Tabelle 14: Liquorzuckerwerte

Über 45 mg%	35 (20,6%)
Unter 45 mg%	13 (7,0%)
Unter 35 mg%	21 (12,3%)
Unter 25 mg%	23 (13,3%)
Unter 15 mg%	17 (10,0%)
Unter 5 mg%	4 (2,3%)
Nicht untersucht	57 (33,5%)
	(170) (100%)

Einzelbeispiele : ^{BZ}8/117; 37/97; 13/61; 57/60;

Das diagnostisch wertvolle Symptom der Erniedrigung des Liquorzuckers unter Werte von 45 mg% tritt in 78 Fällen (69,0%) in Erscheinung, wobei 35 Patienten (20,59%) über 45 mg% liegen.

Nur ein kleiner Teil dieser Zahlen ist aussagekräftig, da nur bei 63 Kranken (36,5%) eine gleichzeitige Blutzuckermessung mit Werten im Normbereich 80- 120 mg% (2 mal bis 150 mg%) vorliegt.

Bei 57 Patienten (33,5%) wird kein Liquorzucker bestimmt. Es zeigt sich, daß der Subokzipitalliquor gegenüber dem Lumballiquor einen niedrigeren Zuckerwert aufweist. (13 Fälle entsprechend 7,6% sind beschrieben). Bei Patienten über 50 Jahren Lebensalter sollte während einer Cortison-

therapie der Blutzucker kontrolliert werden, um einen sich evtl. manifestierenden latenten Diabetes mellitus auszuschließen, der bei hoher Nierenschwelle eine falsche Besserung des Liquorzuckers vortäuschen kann. (68).

Bei erfolgreicher Therapie kehren die Liquorzuckerwerte schneller als die Proteinwerte in die Nähe der Norm oder auf Normalwerte zurück.

Die Verminderung des Liquor- Chloridgehaltes unter 720 mg% als NaCl oder 436 mg% (= 123 mVal) als Chlor kann auch in diesem Krankengut als markantes und zuverlässiges Zeichen gelten: Von 113 Messungen sind 92 positiv (81,42%), bei 57 Patienten findet sich keine Bestimmung.

Als Regel kann gelten, daß differentialdiagnostisch das Vorliegen einer M.t. sehr unwahrscheinlich ist, wenn Zucker und Chloridspiegel im Liquor anfänglich normal sind und innerhalb von Tagen nicht absinken.

HINMAN (70) (S.a.1) dokumentiert, daß von den individuellen Laborwerten zuerst der Liquorzucker zur Norm zurückkehrt, gefolgt von Temperatur, Zellzahl und Eiweißwerten.

6.4.7. Bakteriennachweis

Tabelle 15: Methodik der Erregernachweises

Bestehen einer Organ- Tbc und / oder pathologisch- anatomisch durch Sektionsdiagnose nachzuweisender Tbc: 66 Patienten (38,82%); davon sind nachgewiesen

Mikroskopisch	Kulturell	Tierversuch
57 (33,53%)	79(46,47%)	47 (27,65%)

Die diagnostischen Auswahlkriterien (S.a. Kap. 1.4.) des Krankengutes beeinhalteten den Bakteriennachweis mikroskopisch, kulturell und im Tierversuch nach der in Tabelle 15 angegebenen Verteilung.

1. Bei M.t. aus dem Liquor oder im Sektionspräparat
2. Bei M.t. und gleichzeitig gesicherter anderer Organ- Tbc

Befunde, wie z.B. ein primärer Röntgennachweis einer durchgemachten Lungen- Tbc oder Chlorid- und Zuckererniedrigung im Liquor werden als nicht ausreichend erachtet.

Bei 104 Patienten gelingt der Diagnosenachweis direkt aus dem Liquor.

Bei Bildung eines Liquorhütchens kann man in 50% der Fälle

mit einem positiven Nachweis von Bakterien bereits mikroskopisch rechnen, beim Subokzipitalliquor in ca. 80%. Es empfiehlt sich, neben dem sofortigen Nachweis vor der Therapie mindestens 2 mal zur Befundsicherung eine Kultur und einen Tierversuch einzuleiten. Im vorliegenden Krankengut kann kulturell zu 46,47 % und in Tierversuchen zu 27,65 % ein positiver Nachweis des Erregers ohne vorausgehende Chemotherapie geführt werden. In 3 Fällen wird eine Mischinfektion von Tbc- Bakterien, Meningokokken und Pneumokokken beobachtet. Erlaubt es das klinische Zustandsbild, sollte mit dem Behandlungsbeginn 3-4 Tage gewartet werden, da später die Diagnose häufig nicht mehr mit Sicherheit durch Erregernachweis gestellt werden kann. (67,68,79,82).

6.5. Korrelation der Liquorbefunde zum klinischen Bild und Verlauf

Der Bakteriennachweis erlaubt als wichtigstes Kriterium des Liquorbefundes zweifelsfreie Diagnose und bestätigt die bekannten klinisch- pathologischen Äußerungen des Krankheitsbildes (S.a. Kap. 6.4.1.). Die Zellzahl sagt aktuell mit einer oft mehrtägigen Verzögerung etwas über den aktuellen Krankheitsgrad und mögliche zu erwartende Komplikationen aus; sie ist als absoluter Einzelwert

für den weiteren Verlauf jedoch nicht aussagekräftig, ebenso wenig wie die Nonne'sche und Pandy'sche Reaktion.

Der Zwang zur Liquordiagnostik schließt bei zu häufiger Punktion eine verfälschende Zellvermehrung durch eine lokale " Punktitis " ein.

Ein hoher Gesamteiweißwert des Liquors kann prognostisch als schlechtes Omen aufgefaßt werden. Die Zelldifferenzierung mit häufigem Lymphozytenüberschuß ist symptomatisch, jedoch nicht spezifisch aussagekräftig. Liquorzucker- und Chloridbefund sind für das aktuelle Geschehen innerhalb einer mittleren Frist von 5 Tagen als empfindliches Kriterium zu verwenden (S.a. Kap. 6.4.6. und Tab. 14). Die Mastixkurve und Elektrophoreseaufzeichnungen sind als Symptom mit verwertbar, bieten jedoch differentialdiagnostisch zu breiten Diskussionsraum.

KOLAR et al. (86) zeigen 1969, wie eine massive Liquoreosinophilie im Verlauf intrathecal mit Hydrocortison behandelter adhäsiver M.t. ohne entsprechendes klinisches Korrelat entsteht. Sie diskutieren die Möglichkeit des allergischen Prozesses vom anaphylaktischen Typ oder vom Tuberkulin-Typ, die man auch bei intrakraniellen Neoplasmen antrifft. Man nahm ursprünglich an, daß sich diese Zellen durch die Ausscheidung von Histamin und ähnlichen Stoffen manifestieren.

6.6. Tuberkulin- Reaktion

Die nach Einweisung der Patienten durchgeführten Tuber-

kulinproben fallen zu ca. 90% positiv aus, spätestens nach 3 Monaten. Dabei reagiert die Mendel- Mantoux- Reaktion empfindlicher als die Moro- Probe. Die Empfindlichkeit zeigt im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit sinkende Tendenz und kann sogar negativ werden.

★

Koch)extrahiert 1890 das " Tuberkulin " aus den Bazillen und empfiehlt es als Heilmittel. Er berichtet " daß Meer-schweinchen, welche bekanntlich für Tuberkulose außerordentlich empfänglich sind, wenn man sie der Wirkung einer solchen (Tuberkulin- Substanz) aussetzt, auf eine Impfung mit Tuberkuloseviren nicht mehr reagieren. " Heute weiß man, daß die Tuberkulinreaktion im Vergleich zu den bekannten Antigen- Antikörper- Reaktionen verzögert ist, also als Spätreaktion im Vergleich zur allergischen Sofortreaktion einzustufen ist. Tuberkulin ist kein Antigen, denn es vermag beim gesunden Individuum keine Antikörper hervorzu-rufen; es löst jedoch in dem durch das Antigen der Tbc sensibilisierten Körper Reaktionen aus und ist als Halb-antigen oder Hapten zu betrachten, da es nur mit vorhandene Antikörpern reagiert. Der Sitz dieser Antikörper ist nicht das Blut oder die Gewebsflüssigkeit, sondern die Zelle ohne Mitwirkung von Plasma. Die Tuberkulinreaktion gilt mit großer Wahrscheinlichkeit dennoch als echte allergische Reaktion, wobei der verzögerte Charakter zu erklären bleibt.

★

) KOCH, Robert: (Die Ätiologie und die Bekämpfung der Tuberkulose, In : Südhoff Klassiker der Medizin, Bd. 19 Leipzig 1912).

BOSANQUET et al. (21) untersuchen die Reaktion von Tuberkulin an den Leptomeningen von Meerschweinchen durch Injektion in die zisterna magna. Zelluläres Exsudat zeigt sich nur bei den Tbc-empfindlichen Tieren bis zu 48 Stunden nach Applikation. Tuberkelbazillen scheinen eine ähnliche Reaktion innerhalb von 24 Stunden bei empfindlichen Meerschweinchen zu bewirken. Es wird geschlossen, daß die Leptomeningen zur Verdeutlichung einer Tuberkulinreaktion imstande sind, ebenso spezifisch wie der Mantoux-Test und mit gleichem Recht auf allergischen Ursprung.

FEPYS (116) untersucht 1965 an Meerschweinchen und Kaninchen Beziehungen spezifischer und unspezifischer Faktoren der Tuberkulinreaktion, die die Antigen- und Antikörperwirkung unter Einfluß anderer Antigene wie Histamin und Epinephrin verändern. Die lokale Beständigkeit von Tuberkulin wird von der lymphatischen Absorption beeinflusst: Nimmt diese ab, ist die Veränderung verstärkt, und umgekehrt

Reaktionen auf Tuberkulin werden bei empfindlichen Tieren durch Agentien gehemmt, die das lymphatische Gewebe unspezifisch verringern, z.B. durch Strahlen. Die Abwesenheit zirkulierender Lymphozyten ist also für die Hemmung verantwortlich (142).

Bereits 1953 gelingt es FRICK et al. (52), bei tuberkulinallergischen Meerschweinchen und nach Erzeugung einer Serumüberempfindlichkeit vom Tuberkulintyp schwere neurologische Zustandsbilder zu erzeugen.

Derselbe Autor (51) klärt 1969 die Frage des Bildungs-ortes der bei entzündlichen Nervenkrankheiten intrathecal entstehenden Gammaglobuline am Beispiel der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis disseminata. Er differenziert die Produktion von Immunglobulin plasmazellulärer Liquorzellen, beschreibt und deutet Befunde der Lymphozytentransformation bei multipler Sklerose im Sinne einer Reaktion von verzögertem Typ, welche autoaggressive Eigenschaften oder Immunsuffizienz annehmen lassen.

Vergleichbare zellgebundene Vorgänge sind für M.t. wahrscheinlich und abzuklären.

OWSINSKI (114) untersucht in Polen 381 erwachsene Patienten mit Tbc- Meningoenzephalitis während kombinierter Chemotherapie mit 2 Allergometrie-Testen, denen er in 72% der Fälle prognostischen Wert beimißt.

ISRAEL et al. (78) finden 1967 bei 130 Krebspatienten vor Beginn der Behandlung durch Tuberkulintests einen verzögerten Reaktionstyp des zellulären Systems und schließen daraus auf die Überlebenschance bei Aufdeckung der Krankheit.

FAVEZ (46) verdeutlicht 1964 das Vorhandensein von zirkulierenden Antikörpern durch passive indirekte Hämagglutinationsreaktion mit Hilfe von Tuberkulinhaptenen bei einer sich entwickelnden Tbc des Menschen.

FAINBERG (43) findet 1969 in der UDSSR bei der Analyse von 43 Patienten neben einer Arachnoiditis eine M.t. para-

spezifischer toxoallergischer Natur.

HOWARD (73) et al. beobachten 1970 in den USA eine Patientengruppe von 0,55%, die erst während des Krankheitsverlaufes beim Mendel- Mantoux- Test mit 1: 10 Verdünnung negativ, also anergisch reagiert. Diese Patienten erleben klinisch eine entsprechende tuberkulöse Aussaat in mehrere Organe bis ad exitum. Sie unterstreichen für diese abnorme Hyposensitivität gegenüber Tuberkulin den Begriff der " Auto- Desensibilisierung ".

6.7. EEG- Befund

Von 107 Patienten (63%) wird ein EEG abgeleitet. Dabei zeigen sich bei 43 Fällen (25,7%) von 170 bzw. 40,2% von 107) pathologisch verwertbare Veränderungen folgender Natur: Häufige Verlangsamung des Grundrhythmus, alle Formen der Allgemeinveränderungen, Anomalien und Abnormitäten, wie sie auch als Funktionsstörungen bei Kreislaufinsuffizienz oder Dehydrierung bemerkenswert sind. Nicht jede klinische Schädigung muß im EEG ihr Korrelat finden ; umgekehrt gehen Symptome wie Fieber, Erbrechen, Elektrolyt- und Stoffwechselverschiebungen in den Verlauf der Hirnstromkurve ein und verdecken die eigentliche Noxe, die durch das säurefeste Stäbchen gesetzt wird. Das EEG bedeutet jedoch eine wesentliche Erweiterung der klinischen Beurteilung von Art, quali-

tativem und quantitativem Ausmaß sowie Lokalisation der Hirnschädigung und beeinhalten z.B. die Abgrenzung gegenüber bakteriellen lymphozytären Meningitiden, bei denen Veränderungen in der Regel nur flüchtig sind oder fehlen (68, 79).

Im einzelnen findet sich bei Krankheitsbeginn die Herabsetzung der Grundfrequenz über den vorderen Hirnabschnitten. Am Occiput treten ähnliche Wellen später mit erhöhter Amplitude über 200 Millivolt auf. Im Erkrankungsgipfel beherrschen träge Abläufe vom Typ der Delta-Wellen das Hirnstrombild.

Für das Aufdecken von Narben leistet das EEG gute Dienste. Veränderungen finden sich noch 5 Jahre nach "Wiederherstellung" des Patienten. Trotz klinischer Heilung können bei bis zu 30% der Fälle EEG-Veränderungen auftreten (79).

FELDMANN (47) schildert 1963 eindrucksvoll die abgestufte Befundbesserung des EEG bei schwerer M.t., die mit 3-fach-Kombinationstherapie und intrathekalen Cortisongabe angegangen wird. (79). Bei Beseitigung der Dehydration des Hirns läßt sich z.B. der Unterschied zwischen Basalmeningitis und Enzephalitis differenzieren. Die Hirnstromveränderungen sind jedoch nicht absolut krankheitsspezifisch. Die Verlaufshinweise sind zuverlässig, da etwa bei den tödlich aus-

gehenden Fällen ca. 70% schwere Veränderungen auftreten, bei den Geheilten nur bei 28% Abweichungen leichterer Art. Es ist also eine Korrelation zwischen Rückbildung der pathologischen EEG-Veränderungen und der klinischen Besserung offensichtlich.

DRIFT (41) weist 1968 auf die Diskrepanz zwischen schweren EEG-Abnormitäten, klinischen Ausfallerscheinungen und nur leicht erhöhter Liquorzellzahl hin. Er beschreibt dominierend frontale intermittierend rhythmische Delta-Aktivität beim Erwachsenen mit M.t. bei wahrscheinlich in Ausbildung befindlichem Verschlusshydrozephalus, während Kinder eine diffuse langsame Aktivität vorwiegend der parieto-temporo-okzipitalen Region produzieren.

6.8. Röntgenbefund

Bei 162 Patienten wird eine Lungenübersicht (95,3%) und bei 98 Patienten (47,6%) eine Schädelübersichtsaufnahme gemacht. Bei 138 Patienten (81,2%) findet sich ein Tbc-positiver Lungenbefund, bei 18 (11%) kein Hinweis auf eine tuberkulöse Affektion (S.a. 2.8.). 28 Patienten (16%) bieten bei der Aufnahme mit Sicherheit keinen Röntgenbefund mit einer Lungenaffektion! Von den Schädelübersichten finden sich in den Leeraufnahmen keine primären Schädigungen. Im Gesamtzeitraum der Therapie und während der Nachbehandlung treten

nur in 38 Fällen (22,3%) Veränderungen auf. Es kann davon ausgegangen werden, daß die Schädelverkalkungen im Schnitt erst nach 1 1/2 Jahren sichtbar werden, ohne auffällige klinische Korrelationen bzw. Ausfallerscheinungen hervorzurufen. Qualitativ finden sich in der Lunge die bekannten röntgenologischen Primärmanifestationen wie Vergrößerung der Hili, erbsgroße Verdichtungen, Hinweise auf frische, miliare Aussaat, fibrinoide fleinfleckige Herde, verdichtende, fein- mittel, grobknotige Prozesse, Fleckschatten, vermehrte Zeichnungen und derbe Streifen, Tüpfelungen, wabige Indurationen und Ausziehungen sowie schattendichtere Einlagerungen, seltener Kavernen, vermehrte Auffaserungen, Kuppenschwielen, und Ringschatten, am häufigsten Kalkeinlagerung jeglicher Form.

Am Schädel lassen sich neben den Zeichen des Hydrozephalus Kalkeinlagerungen in der Gegend der Basiszisternen (Zisterna intercruialis, Z. ambiens, seltener Z. chiasmatis) in Form von spritzerartigen Herden als auch von kompakten Schattengebilden erkennen. Bei alleiniger Streptomycintherapie sind die Schädelverkalkungen am häufigsten und bei Kombinationstherapie mit Cortison am wenigsten nachzuweisen. (79).

Das Schrifttum über Röntgendiagnostik bei M.t., ist umfassend, aber nicht immer spezifisch. Insgesamt bleiben Verkalkungserscheinungen im Schädel ein seltenes neuropathologisches Phänomen. (S.a.5.5.).

CONSTANTINIDES (28) beschreibt 1970 einen klinischen Fall von M.t., der zur Bildung ausgedehnter Tuberkulome führt. CASTO et al. (25) erkennen bei 1 von 96 Tuberkulomen Verkalkungen und schließen daraus, daß aus Schädelübersicht, Enzephalographie und Ventrikulographie keine von anderen Prozessen charakteristisch unterschiedlichen Zeichen bestehen.

BHAGAVATI et al. (15) sprechen sich gegen die Aussagekraft eines Pneumenzephalogramms aus und warnen vor akuter Exazerbation des Leidens nach diesem diagnostischen Eingriff; zugleich unterstreichen sie die Notwendigkeit von Lungenübersichten.

Röntgen- Kontrastverfahren demonstrieren dagegen aussagekräftigere Ergebnisse in Form von " Verschattung von Subarachnoidalteilen, bzw. Erweiterung von Subarachnoidräumen, vergrößerter Ventrikelhöhlung, selten kortikaler Atrophie" (117).

BETZ (13) beschreibt 1967 ausführlich die Phasendeutung des Karotisangiogramms bei M.t. im Vergleich zur Klinik mit Stenose-, Aneurysma- und Durchblutungsveränderungen. WADIA (161) gelingt es 1968 bei 17 von 33 Patienten, die Angiographie von M.t., Enzephalitis- Tbc, Tuberkulomen und Abszessen differentialdiagnostisch zu werten.

LEHRER (91) bezeichnet bei 8 Patienten 1966 radiographischen Befund und pathologische Korrelation mit einer

" angiographisch- radiodiagnostischen Trias " bei M.t. :

- 1) deutlich abgegrenzte ventrikuläre Dilatation im Verlauf der A. cerebri anterior oder der Vena thalamostriata.
- 2) Verengung des Kalibers der größeren basalen Venen.
- 3) Verschuß mittel- bis kleinkalibriger Gefäße entsprechend einer tuberkulösen Arteriitis.

COLLOMB et al. (26) haben bei Anwendung radiologischer Kontrastmittelf Verfahren keinen Erfolg bei der Verlaufskontrolle.

SOLE- LLENAS et al. (147) erkennen dagegen einen Verschuß der A. cerebri media, der auf ein postenzephalitisches tuberkulöses Granulom hinweist.

HAMMER (61) stellt 1968 angiographische Befunde von M.t., Aneurysmablutung und tumoröser Infiltration durch ein Melanoblastom nebeneinander.

GREITZ (58) vergleicht Gefäßstenosen am Duradurchtritt bei 4 Fällen von M.t., bei Arteriosklerose, Embolie, Tumoren und Lues.

ISFORT et al. (77) finden 1966 angiographisch für M.t. charakteristische arterielle Gefäßstenosen, die ihnen bei Meningitiden anderer Genese nicht bekannt sind und diskutieren ausführlich Klinik und Differentialdiagnose.

7. Therapie: Art, Wirkung und Ergebnis

7.1. Allgemeine pharmakologische Therapie

Die vor Einführung der tuberkulostatischen Chemotherapie fast ausnahmslos tödlich verlaufende Krankheit erfährt mit der Kombination von 3 und mehr Tuberkulostatika und anti-phlogistischer Adjuvanstherapie durch Cortisonderivate eine immer bessere Prognose. Speziell die Meningitis- Tbc kann dabei als Gradmesser für die Bewertung der Chemotherapie gelten, welche die besten klinischen Ergebnisse begründet, hier mit einer Überlebensrate von 127 von 170 Patienten (74,7%) für den Zeitraum von 1948 bis 1971. Die Anwendung der Kombinationstherapie stützt sich auf folgende Kriterien

1) Verhinderung der Resistenzentwicklung

2) Additive Wirkung der einzelnen Tuberkulostatika durch verschiedene Angriffspunkte.

3) Verschiedenes Diffusionsvermögen der Tuberkulostatika.

Das Krankengut weist 10 Todesfälle auf, die entweder aufgetreten, bevor eine Therapie möglich ist, oder bei alleiniger Streptomycin- Therapie.

MOESCHLIN (104) zeigt, daß durch Zusatz einer allein noch unterschwelligen Dosis von INH oder PAS zu anderen Mitteln im Tierversuch der therapeutische Effekt deutlich zu verstärken ist. Streptomycin schädigt vorwiegend die extrazellulären Tuberkel und diffundiert in einer Konzentration von $1/5$ bis $1/2$ des Blutspiegels in den Liquor. INH bekämpft vor allem die phagozytierten intrazellulären Formen, PAS und Pyrazinamid , i.V. appliziert (vor allem in Form der kurzdauernden Tropfeninfusion von 2-4 Stunden mit 20-40 Gramm), erreicht im Liquor Werte von 3-6, evtl. bis 20 mg%.

Die verschiedenen Mittel enthalten je nach dem Ph- Wert des Gewebes verschieden starke Wirksamkeit; z.B. dringt Pyracinamid bei sauerem Ph- Wert in den Bereich der Käsemassen. Durch diese Eigenschaft und die potenzierende Wirkung der kombinierten Medikamente kann unter Umständen die spezifische Therapie einer intralumbalen Streptomycin- Injektion wegfallen.

ACTH und Cortison (Prednisolon und Prednison) wirken heilungsfördernd in folgendem Sinne : (68, 103, 104, 110):

- 1) Entzündungshemmender Effekt
- 2) Antitoxische Wirkung
- 3) Herabsetzung der hyperergischen Allergiephase
- 4) Verhinderung einer Herxheimer'schen Reaktion.
- 5) Gute Allgemeinwirkung (Gewichtszunahme usw.)

Durch die gefäßwandabdichtenden Wirkungen der Nebennierenhormone (40) gelangt das Tuberkulostatikum rascher und in höherer Konzentration an die Bakterien und beschleunigt die bakteriostatische Hemmung. Hervorzuheben ist die Verhinderung der narbigen Einschnürung der basalen Gehirnnerven und Gefäße mit den daraus resultierenden Lähmungen sowie die Lösung bzw. Vorbeugung eines entzündlich bedingten Blockes mit nachfolgendem Hydrozephalus durch Behinderung der Liquorpassage.

Streptokinase und Streptodornase sowie die Tuberkulintherapie und die zusätzliche Fieberbehandlung haben nur noch

historisches Interesse. (67, 68).

Im Erwachsenenalter ist die Anwendung der Steroide weniger angezeigt als im Kindesalter, da beim Kinde der oft spät diagnostizierte Prozeß sehr rasch fortschreitet und frühzeitig zu Verklebungen führt. (47, 162, 163).

7.2. Kriterien für die Behandlungsmethode und Behandlungsgrundsätze

In allen Fällen ist vor der Chemotherapie die 2- malige Lumbal- oder Subokzipitalpunktion zur Druckentlastung im Abstand von 12 Stunden mit Anlegen von 2 Kulturen oder Tierversuchen sowie die Kontrolle der Liquorverhältnisse (Zucker, Chloride, Eiweiß, Zellzahl) angezeigt; wöchentliche Liquorkontrolle im ersten Monat, 14- täglich im 2. Dabei sollte die meningeale Reizung durch zu häufige Punktionen vermieden werden. Auf Vorschlag von MOESCHLIN (68) sind monatliche Blutzuckerkontrollen und EEG- Vergleiche zu empfehlen.

Heute gilt noch die Dreierkombinations- Therapie mit Steroidgabe als Mittel der Wahl beim Erwachsenen:

1. INH: 10 mg pro kg Körpergewicht oral im 1. und 2. Monat, 5 mg pro kg Körpergewicht im 3.- 6. Monat, verteilt auf 3 Tagesdosen, bei oraler Unverträglichkeit die gleiche Menge i.m. oder i.v.

2. Streptomycin (- Panthothenat oder 50%- ige Mischung SM/ Dihydro- SM wegen geringerer Toxizität gegenüber den Nn. akustikus et vestibularis) 1 g (höchstens bis 1,5 g) täglich i.m. im ersten Monat, dann noch 3 Mal wöchentlich dieselbe Tagesdosis bis 4-6 Monate, ggf. länger. Auf intralumbale Injektionen wird heute möglichst verzichtet.

3. PAS: 0,5g pro kg Körpergewicht stets als Infusion einer 4%- igen bzw. wasserfreien PAS- Natrium- Lösung (20 bzw. 24^{mg} pro 500 ccm) i.v. in 2-4 Stunden entsprechend einer Tagesdosis von 25- 30 g während der ersten 4 Wochen, außer sonntags; Je nach Heilungstendenz (Liquorbefund) auch die 5. und 6. Woche 1-3 Infusionen wöchentlich.

Kontrolle des Prothrombinspiegels im Blut ist notwendig, evtl. Gabe von Vitamin K (Konakion). Bei " drugfever " Versuch der Desensibilisierung oder Umstellung auf Pyracinamid 0,03- 0,05 pro kg Körpergewicht oral während 4-5 Monaten oder Vionacten jeden 3. Tag 2x1 g i.m. oder jeden 2. Tag 1 g i. m. während 3 Monaten in Fällen vor bestehender Resistenz oder Rezidive.

Die sehr wirksame 4-6- stündige intravenöse Infusionstherapie mit 24 mg PAS- Lösung oder 1 g Didrothenat oder Streptothanat, der 250- 400 mg INH zugesetzt werden, sei hervorgehoben. Bei allergischen Erscheinungen oder Übelkeit ist ein Antihistaminicum (z.B. eine Ampulle Antistin) der Infusion täglich zuzusetzen, bei Magen- Darmbeschwerden eine Ampulle Antrenyl .

4. Prednisolon (das dem Cortison oder ACTH durch fast vollkommenes Fehlen von Nebenwirkungen deutlich überlegen ist) 0,5 mg pro kg Körpergewicht täglich in der ersten und zweiten Woche , d.h. beim Erwachsenen 30- 35 mg oral. Bei Erbrechen spritzt man die gleiche Menge Prednisolonacetat i.m. oder Prednisolonsuccinat i.v. in der 3.- 6. Woche 0,3 mg pro kg Körpergewicht täglich. Ab der 7. Woche täglicher Abbau um eine 1/2 Tablette, d.h. 2 1/2 mg und Ausschleichen. Zur Anregung der atrophischen Nebenniere dann 3 Tage lang je 10 Einheiten ACTH i.m. (z.B. Cibacther)

Da PAS in der noch geltenden klassischen Dreierkombination relativ schwach wirksam und schlecht verträglich ist, hat sich z.T. die Kombination von INH, Ethambutol (EBM) und Rifampicin (RAM) durchgesetzt.

Kombinationen von INH und Streptomycin mit Ambutol oder Rifampicin sind als gleichwertig anzusehen. Bei unzuverlässigen Patienten ist anfangs eine parenterale Therapie zweckmäßig. Bei Unverträglichkeit oder Resistenzentwicklung müssen andere Tuberkulostatika zu einer Dreierkombination bis über den Zeitpunkt der Konversion hinaus zusammengestellt werden ; Monotherapie ist fehlerhaft. Mittel der ersten Wahl, gut wirksame Mittel, solche der Reserve und schwach wirksame sind je nach Ausgang der

diagnostischen Maßnahmen mit Resistenzmuster und eventuell Histopathologie des individuellen Patienten anzuwenden. Dabei sollen ungünstige Kombinationen wegen gleichen Wirkungsmechanismus¹ oder additiver Toxizität vermieden werden, ebenso Medikamente mit offensichtlich aktuell werdenden Nebenwirkungen wie Vestibularisstörung, Schwerhörigkeit, allergischen Erscheinungen, Nierenschädigung. Die Behandlung im 7. bis 12. Monat gilt als Sicherheitstherapie für schweren fortschreitenden Verlauf, z.B. bei gleichzeitiger Organ- Tuberkulose, auf die z.B. bei postprimärer Streuung, dem Fehlen von faßbaren Organherden und bei völliger Sanierung des Liquorzuckers verzichtet werden kann. Vom 7. bis 9. Monat kommt ein Kombinationspräparat von INH und PAS z.B. Iso- Benzacyl (1g Benzacyl- PAS und 25 mgINH) in einer Tagesdosis von 5 mg INH pro kg Körpergewicht und 0,2 g PAS pro kg Körpergewicht in Frage oder INH und Prothioamid bzw. Ethionamid (ITH), Ethambutol (EBM) und Prothiamid (PTH). Vom 10. bis 12. Monat ist die Kombination von INH und Thiosemicarbazon (TSC), z.B. " Tebaphen " 5mg pro kg Körpergewicht (eine Tablette zu 50 mg enthält 40mg INH und 10 mg Aicotin- Aldehyd- Thiosemicarbazon) zu empfehlen, falls keine Leberinsuffizienz vorliegt. Als weitere tuberkulostatische wirksame Medikamente in der kombinierten Partnerschaft gelten Cabriomycin (CM), Cykloserin (CS) Pyracinamid (PZA), Kanamycin (KM), Viomycin (VM), und Thiocarlid (DATC).

Bei der Verwendung dieser Präparate sollte gleicher Wirkungsmechanismus vermieden werden.

Im Anschluß an die spezifische Behandlung bewährt sich eine 3- monatige Sanatoriumskur. Nachkontrollen sollen in den folgenden 2 Jahren vierteljährlich (Durchleuchtung, Urinbefund, BSK, Mendel- Mantoux- Test) erfolgen. Bei Defektheilungen sind Psychiater, Physikalische Therapeuten und Orthopäden zu konsultieren und ggf. Umschulungen und Rehabilitationsverfahren wie Krankengymnastik und Balneotherapie zu nutzen.

KLEINSCHMIDT et al. (82) bezeichnen die segensreiche Wirkung des von Wakmann gefundenen Streptomycins als Maßstab für die Leistungsfähigkeit einer modernen Tuberkulose-therapie.

VOTO- BENNALES et al. (160) plädieren bereits 1958 für die intrathekale Behandlung : 4 von 10 Patienten sterben ohne intrathekale Therapie, 2 haben eine Paraplegie; mit intrathekalen Therapie bessern sich 3 Fälle mit Paraplegie und Sphinkterstörungen, 1 Patient heilt aus.

ROWLAT (134) beschreibt 1964 den therapeutischen Effekt an Hand histologischer Befunde, welche die Auflösung der meningealen Exsudate beweisen. Hierbei kommt es zur Rückbildung der durch Austritt von Medikamenten und Eiweiß aus dem Blutserum in den Liquorraum verursachten Schrankenstörungen.

FAVEZ (45) gibt einen Überblick über den Stand der anti-tuberkulösen Medikamente bis 1964 in der Schweiz, NARDI (108) für Therapieergebnisse in Italien bis 1965. FALK (44) für Therapiewirkung an Hand einer Verlaufsstudie bei 570 erwachsenen Armeeangehörigen der USA bis 1965 mit einer Mortalitätsrate von nur 16%, die diesen Wert nach Einführung von Isonacid erreicht (23%- ige Besserung !).

ROUIS et al. (133) finden ~~sich~~ 1966 unter 160 Kindern mit M.t. bei INH/SM/Cortikoid- Therapie 5% Primärresistenzen. MESSMER (103) erzielt 1966 mit der klassischen Kombination SM/PAS als Dauertropf und INH bereits 75% Dauerheilungen. MERREM (101) kritisiert 1967 das unergiebiges mitteldeutsche Therapieschema für M.t. im Vergleich zur Behandlung eitriger Meningitiden.

BORDIA (20) beklagt bei seinem indischen Krankengut, daß 1967 Tuberkulin- Tests noch nicht durchführbar sind und eine Therapie ex iuvantibus bei meningitischen Zeichen, typischer Anamnese und evidenter Organ- Tbc unumgänglich wird.

SCHRADI et al. (138) erreichen in der DDR bei 91 Kranken durch Kombination von Äthioamid (ETH) eine Verhältniszahl von 62,8% für radiologische Besserung und eine von 63,5% für das Negativwerden der Keimkulturen.

BHATTIA et al. (16) unterstreichen durch Demonstration einer positiven Verlaufswende die gute Wirkung von Äthioamid (ETH) in Indien, ebenso TESSIER et al. (156) für Frankreich und SEWELL (141) für England. 1969 beziehen PLACE et al. (122) Ethambutol mit steigender Heilquote in die Kombinationstherapie bei 7 Patienten ein.

WILKINSON et al. (169) betonen die Wichtigkeit des anti-tuberkulösen Schutzes bei neurochirurgischen Eingriffen an Hand von frischen Fällen von M.t., von denen sich 2 zu Tuberkulomen entwickeln.

SEMENOVA (140) bejaht 1965 an Hand von 73 Patienten mit M.t. bei nur 4 Todesfällen die subarachnoide Injektion von Tuberkulostatika, die nicht als Ursache für die Ausweitung des Prozesses angesehen werden kann.

Glukocorticoide, die noch bis 1950 als Kontraindikation bei entzündlicher Erkrankung gelten und deren Januskopf (110) bis heute unbestritten ist, entfalten im antiinflammatorischen, antitoxischen und antiallergischen Bereich segensreiche Wirkung, die die Negativkomponente " Schwächung des Abwehrsystem " überwiegt.

EFFERSOE (39) hält bei der Besprechung der Wirkung von Glukocortikoiden auf Infektionskrankheiten sogar eine prophylaktische Gabe bei latenter Tbc für angezeigt, indem er die Hemmung der Neubildung von Tbc- Bazillen unter resistenten Stämmen kulturell beweist.

GRUZLICA (146) findet bereits 1963 in Polen bei 121 Patienten, die 1950- 1960 therapiert werden, die besten Ergebnisse bei Anwendung von Kortikoiden.

FELDMANN (47) sieht am EEG bei 2 Patienten in fortgeschrittenem Stadium der M.t. gute Auswirkung der Kortikoide WAHREN (162) und WEINGÄRTNER (163) diskutieren und bestätigen ausführlich 1963 an Hand von klinischen Vergleichsgruppen die Verordnungschance von Steroiden bei M.t. und analysieren die Wirkung der Hormone für Entzündung, Proliferation, Gefäße, Hirn, Toxizität und Allgemeinbefinden.

MATJIKOW (100) erzeugt 1966 experimentell eine aseptische Leptomeningitis durch Einspritzen einer Talcumsuspension in die Occipitalzisterne von 41 Kaninchen und stellt eine starke antiproliferative Wirkung der Hormone fest, die auch Narbenbildung verhindert (S.a. Kap. 2).

MACKAY (98) übersieht 1967 132 Kranke mit M.t. von 1941-1965 in Neuseeland. In diesem Zeitraum nimmt die Mortalitätsrate um 74% ab ; der Autor schlägt die routinemäßige Gabe von Kortikosteroiden vor.

TOOLE et al. (158) beobachten 1969 im Doppelblindversuch eine schnelle und deutliche Besserung der Liquorbefunde nach Dexamethasongaben.

HAZLEHURST (64) testet 1955 an 3 Patienten mit M.t. die Wirkung von Streptokinase und Streptodornase (5000-14000 I.E. zu Beginn, später bis zu einer Gesamtdosis

von 300 000 IE bei intrathecaler Applikation). Die Aktivität der Enzyme läßt sich im Liquor nachweisen und führt 2 Mal zur vorübergehenden Lösung von blockbildenden subarachnoidalen Exsudaten, wenn die Patienten nicht " toxisch- irritative Reaktionen " der meningealen Membranen aufweisen.

STEWART (151) therapiert 1964 13 Kinder intraventriculär, intrathecal oder subdural mit Urocinase und Streptocinase von 5- 10 000 IE. täglich oder alternierend : 2 Patienten zeigen stetige, 5 temporäre Besserung, 6 sind therapieresistent, 5 entwickeln schnell einen progressiven Hydrozephalus.

LORBER (94) beobachtet 1964 bei 38 Kindern mit 36 Liquorblockaden ⁿähnlich unzuverlässige Wirkungen obiger Enzyme, betont jedoch die gute fibrinolytische Wirksamkeit des Hydrocortison bei M.t. mit drohendem spinalen Block. Streptocinasewirkungen dürften sich beim Erwachsenen wegen langsamerer exsudativer Blockbildung positiver auswirken als bei Kindern.

MESSMER (103) zeigt therapeutische Spätergebnisse seit 1948 bis 1966 auf und vergleicht die Entwicklungsergebnisse der Kombinationstherapie; dabei schreibt er der desensibilisierenden Wirkung der intrathecalen Tuberkulinapplikation (Dosis bis $2 \times 10^{-5} \text{ g}$ in einer um das 3-6 fache an steigenden Dosierung) nach Testung der individuellen Empfindlichkeit gute Wirkung zu und belegt sie mit gelungener Lösung spinaler Blöcke bei allen erwachsenen Patienten,

die früher als 7 Wochen nach Krankheitsbeginn aufgenommen werden können.

Die Reiztherapie mit Pyrifer gilt heute als absolet. Eine chirurgische Therapie wird für die M.t. nur selten etwa zur Entlastung eines Hydrozephalus, zur Exzision von Tuberkulomen oder etwa ^{bei} einer drohenden Ausweitung einer Spondylitis-Tbc nach M.t. mit chemotherapeutischem Schutz befürwortet (165, 75).

COURTY et al. (30) zeigen bei 11 von 15 Fällen mit M.t. bei einem Altersdurchschnitt von 59 (!) Jahren gute Ergebnisse trotz fortschreitender Symptomatik wie Para-, Hemi- und Tetraplegie mit Hilfe moderner Dreifachtherapie und Kortikoiden, selten intramedullär appliziert.

Therapie mit Vitaminen der B- Reihe wie etwa die Gabe von Vitamin B6 zur Prophylaxe von INH- Nebenwirkungen wird von SCHEID (135) bejaht. Dosierungsschemata finden sich bei DENNIG (35), KLEINSCHMIDT (67, 68), JANSSEN (79), MERREM (101), MOESCHLIN (104), NIGGEMEYER (110) et aliis.

7.3. Zeiträume der medikamentösen Behandlung

Tabelle 16:

	Patientenzahl	
2 Monate	absolut	(prozentual)
	39	(22,9)
2-3 Monate	17	(10,0%)
2-4 Monate	19	(11,1%)

4-5 Monate	15	(8,8%)
5-6 Monate	18	(10,6%)
6-9 Monate	29	(17,06%)
10-12 Monate	18	(10,04%)
1 bis 1 1/4 J.	7	(4,12%)
1 1/4-1 1/2 J.	4	(2,35%)
1 1/2- 2 Jahre	1	(0,6%)
über 2 Jahre	3	(1,76%)
	170	(100%)

Die Zeiträume der Therapie erstrecken sich von einem Tag bis zu 3 Jahren; 1 Fall von 14- monatiger Krankenhaus-therapie innerhalb von 9 Jahren ist bekannt. Vernachlässigt man 43 (25,3%) verstorbene Patienten mit einer Behandlungsdauer von meist weniger als 2 Monaten (11 Patienten starben in 1-8 Tagen(!)) sowie die länger als 1 Jahr behandelten Patienten, ergibt sich ein recht gleichmäßig bestreuter Therapiezeitraum von 2-12 Monaten und ein Mittelwert von 5,8 Monaten.

7.4. Gesamtdosis

Die sorgfältige Sammlung der qualitativen und quantitativen Dosis-/Daten des Patientengutes über den gesamten, z.T. häuslich oder kurmäßig unterbrochenen klinischen Therapie-

zeitraum erweckte zunächst die Hoffnung auf Aussagekraft im Hinblick auf die Effektivität der Behandlung. Die Gesamtdosis der applizierten antituberkulösen und hormonellen Medikamente sowie Adjuvantien läßt aber bei großer Schwankungsbreite der Behandlungsfaktoren und Beobachtungseinheiten retrospektiv eine reproduzierbare Aussage wie bei experimentellen Versuchen nicht zu.

7.5. Welche Therapie bringt welche Ergebnisse ?

Die Überlegenheit der antituberkulösen Kombinationstherapie in steigender Reihe einer Medikation mit Isonacid, Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB), Streptomycin (SM) sowie zusätzlicher Gabe von Nebennierenrindenhormonen mit den im Kapitel 7.1.-3 beschriebenen Mitteln wird im eigenen Krankengut von 1948- 1971 offensichtlich. (S.a.Kap. 2,5 und 6).

Bei dieser Betrachtung muß jedoch auf das Prinzip des statistischen Vergleiches mit der Forderung nach Strukturgleichheit von Gruppen, Beobachtungsgleichheit und Homogenität der zu vergleichenden Blöcke verzichtet werden. Die intraindividuelle und interindividuelle Variation wird hier zur mathematischen Verwertung zu groß, wenn z.B. Normaldosis und tatsächlich verabreichte Gesamtdosis, bei den Patienten unterschiedlich verteilt, zum gleichen Ergebnis führen. Retrospektiv läßt sich auch eine Skala pathologisch gleichwertiger Symptome, die etwa unter

variiert Therapie verschwinden, nicht aufstellen:
z.B. bleibt das Symptom Nackensteife bei ansprechender Therapie nach kurzer Frist immer aus, Augenmuskelparesen, Pupillenveränderungen, Reflexanomalien und Pyramidenbahn-funktionszeichen offenbaren individuell die Tendenz zur Besserung oder Verschlechterung; sie erfüllen jedoch hier nicht die Forderungen nach mathematisch- statistischer Vergleichbarkeit (S.a. 9.2., Kap. 9.2. und 9.3.).

7.5.1. Ausheilung

Wenn man unter Ausheilung die Rückbildung aller krankhaften Prozesse und deren Zeichen mit völliger Sanierung des neurologischen, klinisch- pathologischen und physischen Befundes versteht, liegt die Gesundungsquote dieses Krankengutes ohne Komplikationen und Restschäden bei 108 Patienten (63,53%).

Infolge der Streuung des Patientengutes von 1948- 1971 in verschiedenen Kliniken und infolge des Einbezugs der Entwicklung einer Kombinationstherapie in 23 Jahren handelt es sich um einen durchschnittlichen Wert im Vergleich zur Literatur. Bei der ausschließlichen Streptomycintherapie erzielte man eine ca. 30%- ige Heilungsquote, in Kombination mit PAS bis zu 60%, mit INH, RMP, EMB und vergleichbaren neuen Therapeutika sowie Glucocorticoiden bis zu 80%⁴ mehr (79, vergl. a.Kap. 7.1.).

Von der französischen Gesellschaft für Innere Medizin in Paris wird 1936 von CRUCHET (31) berichtet, daß bei einer Umfrage bei 96 " Autoritäten " der ganzen Welt nur 21 Fälle geheilter M.t. gesehen wurden.

MACIEJCZYK (97) erreicht bereits 1964 von 45 von 50 erwachsenen polnischen Patienten eine vollkommene Heilung. Eine totale Ausheilung erstreckt sich offenbar über mehrere Jahre (79, 103). Von einer Heilung nach M.t. soll man erst bei normalen Druck- und Zuckerwerten, Eiweißwerten bis höchstens 48 mg% im Liquor sowie einer Zellzahl unter 50/3 Zellen sprechen, die gegen Null strebt. Dennoch veranlaßt die oft wochenlange klinische Verlaufskontrolle dieser Parameter, die leicht über den Grenzwerten liegen, die Annahme der Inaktivität eines spezifischen Prozesses und die Entlassung des Patienten.

7.5.2. Komplikationen und Therapieschäden: Zeitpunkt, Ursache und Resultat.

Todesfälle infolge tuberkulostatischer Therapie sind im eigenen Krankengut nicht verzeichnet. Therapierefraktäre Patienten sind durch Verwendung neuer Präparatkombination nur temporär beschrieben ; hier reihen sich 107 Kranke

(62,9 %) mit vorübergehenden Verschlechterungen des Zustandsbildes und Komplikationen im Behandlungsverlauf ein.

Tabelle 17:

Objektivierbare Komplikationsmerkmale

- 1) Allgemeinbeschwerden (Kopfschmerz, Gastrointestinalbeschwerden, Regelstörungen, Allergien)
- 2) Neurologische Symptome (Hirnnervenparesen (S.a.6.1.8.) mit Sehstörungen, Gehörminderung, Schwerhörigkeit ; Liquorpassagestörungen, Reflexanomalitäten, Motilitätsstörungen (Parese, Spastik, Querschnittssyndrom), Sensibilitätsstörungen, epileptiforme Anfälle, Blasen-, Mastdarmstörungen, Hirnarterienaneurysma (4 mal)
- 3) Psychische Störungen (im Hinblick auf Orientiertheit, Bewußtsein, Affekt und Antrieb, Intelligenz, Sprache, Erinnerung, Abstraktionsfähigkeit ; Wesensveränderung)
- 4) Medikamentöse Schäden (Cushing- Syndrom, Adipositas, Unverträglichkeiten und Resistenzen, Steroiddiabetes (1 mal), Opticusatrophie (1 mal).

Tabelle 17 zeigt die Art der Komplikationsmerkmale in abnehmender Häufigkeit; dabei ist die krankheitsbedingte von der medikamentös induzierten Pathogenese nicht immer abzugrenzen. Subjektive Beschwerden und allgemeine Krankheits-

zeichen werden im Kapitel 5.2., 5.4. und 7.5.4. besprochen. Ein Teil dieser Klagen wird nicht durch die Therapie, sondern durch den zumindest phasenhaften Fortschritt der Krankheit begründet. Prozentuale Angaben sind wegen der Überschneidung der Komplikationen nicht verwertbar. Für den Zeitpunkt der Komplikation läßt sich kein Schema ableiten.

Auf die spezifisch- entzündliche Noxe reagiert das Hirn bei den eigenen Untersuchungen in 38 Fällen (22,3%) mit einem Anfallsleiden.

MESSMER (103) beobachtet zerebrale Anfallsschäden nach 3-4 Jahren nach Entlassung und deutet sie als Folge ver-narbender enzephalitischer Prozesse, die mit dem empfind-lichen Gradmesser " EEG " gut korrelierbar sind. In seinem Krankengut wird ein Leberparenchymschaden durch PAS und INH nicht offenkundig.

SALFELDER et al. (139) erwähnen 1952 bei chronischer M.t. von Erwachsenen die Komplikationen kombinierter Hypertonie und Tachykardie und deuten sie als Entzügelungshochdruck infolge Schädigung pressorezeptorischer Nervenfasern im Be-reich der enzephalitisch teilgeschädigten von BODECHTEL et GAGEL (19) beschriebene Blutdruckareale und vegetativen Kerne des Zwischenhirns.

ASHERSON et al. (5) finden nach M.t. 1965 3 Fälle intra-kranieller Kalzifikationen in der suprasellären hypothala-

mischen Region ; ein Fall zeigt ein Fröhlich'sches Syndrom, Hypogonadismus, unvollständige Knochenreifung und fehlende Pubertätszeichen; ein anderer partiellen Hypopituitarismus mit Verminderung der Körpergröße, ein dritter eine schwere Demenz, ein vierter Diabetes insipidus.

GOMEZ et al. (56) machen 1966 die Toxizität von Isonacid für einen Fall myelopathischer Arachnoiditis bei M.t. verantwortlich.

HARRYS (63) therapiert 1965 eine 26-jährige Patientin mit M.t. und kombinierter bakterieller Endokarditis erfolgreich.

BENDER (11) findet 1967 bei 240 Erwachsenen mit M.t. Störungen des Gleichgewichtes zu 63,5%, Kopfschmerz zu 50,6% Störungen des Hörens, des Sehorgans und der Konzentration zu je 32,9%, Geräuschhalluzinationen zu 27,0%, Schlafstörungen zu 14,1 %, Krämpfe zu 5,8% sowie unter 5% Störungen in der Stimme, des Schluckaktes und des Geschmacks; in einem Fall kommt es zur Blindheit. Dennoch werden 79 % der Patienten voll arbeitsfähig. Diese Angaben können in das Spektrum der persistierenden Störungen eingereiht werden.

ROBERTS et al. (130) warnen 1967 vor der intrathekalen Anwendung von Methylprednisolon, das bei einem Ischiasleiden nach einer negativen Myelographie appliziert wurde und möglicherweise eine M.t. auslöste.

DERICH et al.(36) finden 1967 in Polen einen Fall von M.t. mit Schädigung des Hypophysen- Vorderlappens , welche stark verminderte Ausschüttung von trophischem Hormon, ADH und

gonadotropen Hormonen zur Folge hat. Ein Fall von Panhypopituitarismus nach M.t. im Kindesalter wird 1968 von SUMMERS et al.(157) und COURVOISIER et al. (1968), sowie DRURY et al.(42) beispielhaft beschrieben. GEMPERLI (55) findet 1969 in der Schweiz bei einer 42-jährigen spanischen Gastarbeiterin mit M.t. frühestens 2-3 Wochen, spätestens 2-4 Monate nach Einsatz von INH- Therapie eine fibrosierende Arthropathie(" Algodystrophia ") mit Gelenkschmerz, Fibrose der Kapseln und Sehnenscheiden, besonders der proximalen Interphalangealgelenke; er hält die Einwirkung des INH auf den Pyridocin- und Serotoninstoffwechsel für möglich.

7.5.3. Rezidive

treten (definitionsgemäß nach erfolgter erstmaliger Ausheilung der M.t.) im Krankengut nur in 19 Fällen (11,17%) auf.

7.5.4. Defektheilung, Spätschäden, Folgekrankheiten, Unfälle und subjektive Beschwerden

Unter Ausschluß der Mortalitätsziffer kommt es bei ca. 63% des eigenen Krankengutes nach einem Absieben der Liquorzellzahl unter 50/3 als Merkmal für den Therapieerfolg zum Verschwinden der in Tabelle 17 genannten Komplikationen, bei ca. 7% bleiben Restschäden. (S.a.7.5.1.), die subjektiven Klagen werden mit Ausnahme symptomatischer Beschwerden meist durch posttherapeutischen neurologischen Befund objektiviert (S.a. Kap.6). Zu einem Teil bestehen sie in funktionell bedeutungslosen Restbeständen der durchgemachten Komplikationen. Hierzu gehören das Gefühl allgemeiner Leistungsminderung, Kopfschmerz, subfebrile Temperaturen, leicht psychische Alterationen an der Grenze

des Normbereiches. In 7 Fällen (4,1%) kommt es zu Entmündigung. Bei 27 Patienten (14,8%) erfolgt ein Rentenanspruch, 82 Patienten (48,24%) können denselben Beruf ausüben, 36 (21%) müssen umgeschult werden (S.a.26), 7 Patienten (5,3%) sind als schwerkrank mit bleibenden Schäden einzustufen und pflegebedürftig. Nur bei 19 Patienten (11,18%) werden aus den Unterlagen Folgekrankheiten und Unfälle bekannt, so weit sie sich nicht direkt von vorhandenen Begleitkrankheiten (57 Patienten = 33,5%) (S.a. 5.3.) ableiten.

RADVANYI et al. (125) untersuchen 1959 das Schicksal defekt geheilter Kinder der Jahre 1949 bis 1953. Von 101 Überlebenden zeigen 59 einen Defekt, 26 können nachuntersucht werden. Unter diesen zeigt sich, daß die 1949 gestellte Frage " Ist es wünschenswert, eine Heilung von M.t. mit schweren Residuen anzustreben?" bejaht werden muß, da selbst schwere Defekte die beste Aussicht auf Rückbildung haben, sofern psychische und neurologische Störungen nicht kombiniert sind. Jugendliche bedürfen einer langjährigen pädagogischen Betreuung und sind wie Hirnverletzte mit dem Ziel der Rehabilitation zu behandeln.

BECH et al. (9) entdecken 1964 bei 2 Patienten 6 und 12 Jahre nach M.t.- Therapie 1. eine fokale Epilepsie, 2. schwere Sehstörungen mit Kopfschmerz, teilweisem Bewußtseinsverlust und konvulsiven Perioden von Sekunden Dauer bei normalem EEG. In beiden Fällen lassen sich radio-

graphisch Kalkherde im Hirn nachweisen.

LEE et al. (90) finden 1961 bei 15 von 30 Überlebenden Jugendlichen 5 Jahre nach der Therapie Hör- und Sehstörungen, Extremitäten- Paresen und geistige Defekte.

SUDA (153) berichtet über eine Restschadensquote von 21,9% bei 301 kindlichen bzw. jugendlichen Patienten, die während 13 Jahren beobachtet werden. Auf die notwendige Therapie-einleitung wird hingewiesen. Kalkeinlagerungen werden in folgender Reihenfolge nachgewiesen. Bronchial-, paraaortal-paratracheal, mesenterial, cervikal und inguinal. An organischen Folgezuständen finden sich Paresen zu 9,9 %, N.-acusticus- und Vestibularisstörungen zu 7,31 %, Kopfschmerz und Wetterfühligkeit 5,9%, Opticusatrophy zu 1,66 und 0,99 unkoordinierte Motorik zu 1,99%, Sprachfehler zu 1,66%, allerschwerste Defekte (Unfähigkeit zu Gehen oder zu Essen) zu 0,66% .

Geistig- seelische Folgezustände nach M.t. äußern sich in unterdurchschnittlicher Schulleistung und Entwicklungs-rückstand, in Wesenänderung und Debilität.

JONES(80) weist 1966 auf die steigende Verantwortung des physikalischen Therapeuten für die Behandlung von Rest-schäden nach M.t. hin.

WEISS et al. (164) beschreiben 1952- 1961 bei 102 Patienten einen Rückgang der Mortalität um 21% und eine Zunahme der neurologischen Residuen um 9% bei den Überlebenden unter gleichbleibender Therapie in Philadelphia/USA. Während der

teils klinischen, teils ambulanten Nachuntersuchung findet sich in 55% der Nachweis des Erregers (!) in Körpersäften, bei 24% gibt es einen Beweis für eine aktive Tuberkulose, obgleich alle Patienten INH erhielten, 97% zusätzlich Streptomycin und 70% PAS; die Mortalität sinkt von 56% auf 35%. Die aktive Reinfektion führt besonders oft zum Tode. Die meisten Todesfälle treten im ersten Monat nach Behandlungsbeginn auf, nach länger als einjährigem Krankenhausaufenthalt kommt es nicht mehr zum Exitus.

FRANKL et al. (49) beschreiben 1968 zwei Todesfälle an M.t. bei einem Patientengut von 100 Lupuskranken ; in einem Fall wird die Streuung offensichtlich durch eine Grippe ausgelöst.

NIGGEMEYER (110) gibt bis 1972 einen ausführlichen Abriss der therapeutischen Problematik beim Kinde mit M.t. mit dem Ziel, den gefürchteten Defektheilungen vorzubeugen. Die von BENDER (11) im Kapitel 7.5.2. gemachten Angaben über Restzustände von M.t., Defektheilungen und subjektiven Beschwerden sowie die des eigenen Krankengutes lassen weiten Raum für neue therapeutische Bemühung.

7.5.5. Todesursachen und Sektionsergebnisse

Als Todesursache sind die im Kapitel 4 erwähnten zentralen Veränderungen in Form von Arteriosclerosen, Ischämie und

toxischen Noxen bekannt, die sich auf lebenswichtige Zentren konzentrieren.

Von einer M.t. unabhängige Erkrankungen kommen als Todesursache nicht in Betracht. Der infauste Ausgang des Krankheitsgeschehens unter laufender oder abgesetzter Therapie kann im eigenen Krankengut nur durch Aufzeigen des jeweiligen Stadiums des Leidens im pathologisch- anatomischen Substrat differenziert werden, dagegen kaum intra vitam. Von 43 Patienten (25,3%) mit Exitus letalis werden 24 (14,1%) der Gesamtzahl, bzw. 58,8% der Verstorbenen seziiert Dabei finden sich:

1) Veränderungen von Meningen und Cerebrum 24 Fälle

2) Übrige Organbefunde :

Lungen- Tbc	21	"
Organ- Tbc	20	"
Hydrozephalus (externus et internus)		
+ Hirnödem	16	"
Tuberkulome	2	"

Im einzelnen liegt folgende Merkmalbeschreibung am Hirn der eigenen besprochenen Fälle vor (S.a.Kap. 4.2. und 4.3)

Es findet sich ein eitrig- fibrös- sulziges Exsudat der tuberkulös infiltrierten Leptomeningitis an der Basis von Großhirn, Zwischenhirn, Haubengegend und Brücke, in der Fossa und um den Aquäeductus Sylvii, in der Zisterna

intercerebellaris, z.T. auch intraventrikulär als Ausdruck einer Ependymitis granularis bzw. callosa. Ein Hirnödem und Hydrozephalus internus et externus mit Verschmälerung des Parenchyms und Abplattung der Hirnwindungen ist typisch. Die Ausdehnung der fibrotischen Veränderungen nimmt über der Hirnkonvexität ab. Eine adhaesive Fibrose der Rückenmarkshäute über der Cauda equina (auch nach Lumbalpunktionen) kann als regelmäßig gelten. Die fibrotisch verklebte Oberfläche mit teils völliger Obliteration des Subduralraumes wird häufig von hanfkorngroßen Solitärtuberkeln, das Hirninnere seltener von Konglomerat-Tuberkeln durchsetzt, die klinisch oft erstaunlich lange stumm bleiben. In der Umgebung der Gefäße fallen überlicherweise kräftige Zellmäntel serofibrinöser Verkäsungen mit Arachnothelien auf. Ein Kleinhirntonsillendruckkonus sowie die Zeichen der Obliteration der Liquorabflußwege sind seltener zu finden. Histologisch überwiegen die exsudativen gegenüber den produktiven Vorgängen, die sich in Fibrinausschwitzungen neben segmentkörnigen Leukozyten, verkäsenden Tuberkeln mit Erregerkonzentration und granulierender Peripherie mit Epitheloid- und Riesenzellen sowie diffusen Lymphozyteninfiltraten äußern. Die endarteriitischen Veränderungen führen meist zur Zerstörung der Elastika interna und häufig zur Verlegung des Gefäßlumens.

7.6. Posttherapeutische Kontrolle und Rezidivprophylaxe

Eine klinische Heilung soll keineswegs Entzug der Überwachung bedeuten, da sich der eigentliche Heilungsprozeß über Jahre hinziehen kann. Die Vermeidung der postprimären

oder spätsekundären M.t. stellt deshalb die Verhütung einer manifesten Primär- Tbc durch Expositions- und Dispositionsprophylaxe in Form der BCG- Impfung dar. Früherkennung neuer aktiver Prozesse und die Verhinderung der Streuung durch systematische medikamentöse Behandlung sowie gar vorbeugende Behandlung mit Isoniaciden ist anzustreben. Um die Gefährdung des Erwachsenen herabzusetzen, sollten Tuberkulin- positive Säuglinge und Kleinkinder bis zum 3. Lebensjahr ohne faßbaren Organbefund als manifest krank betrachtet und für etwa 6 Monate z.B. der INH- Prophylaxe unterworfen werden (11,67, 68, 79, 103, 125).

7.7. Einfluß des Zeitfaktors auf die klinisch.-symptomatische Heilung

Der Zeitfaktor spielt im gesamten Krankheitsgeschehen keine entscheidende Rolle, da jeder Patient einen individuellen Therapiezeitraum mit letztlich vergleichbaren Ergebnissen benötigt. Die Resultate der eigenen Untersuchung (S.a.Kap. 2,5,6,7,) unterstreichen die Forderung nach früher Diagnostik und klinischer Überwachung, zeitiger adaequater Therapie und konsequenter posttherapeutischer Überwachung.

8. Prognose

Die 75% Überlebenden des eigenen Krankengutes lassen erst ab 1960 eine günstigere Prognose als 1949-59 zu. Sie stützt sich auf folgende Fakten:

8.1. Prognose aus der Länge der Anamnese

Die Umwelt des Patienten mit der Möglichkeit der Erregeraufnahme durch Kontaktpersonen im persönlichen und beruflichen Bereich, die Länge der Anamnese sowie der Krankheitszustand bei der Krankenhauseinweisung (S.a. Kap. 2. und 5), Fragen der Immunisierung und kontrollierenden Überwachung, der früheren und begleitenden Krankheiten und des Funktionszustandes der eigenen Abwehr begründen die Überlebensquote von 74,7% bei ca. 12% Defektheilungen und Restschäden. Alter und Geschlecht spielen nur eine untergeordnete Rolle.

8.2. Prognose in Abhängigkeit von Faktoren im akuten Krankheitsstadium

Die Exazerbation des Krankheitsbildes kann klinisch schon im Rahmen der Bemühung um eine gute Diagnostik nicht immer aufgehalten werden. Die klinischen Faktoren (S.a. Kap.5 und 6) im akuten Krankheitsstadium lassen nur bei starker Ausweitung des typischen Krankheitsbildes mit hirnparenchymatösen Schädigungen und entsprechenden z.T. irreversiblen Veränderungen den Schluß auf eine schlechte Prognose zu. Doch selbst infaust erscheinende Einzelbilder im Rahmen der engen Diagnose M.t. erfahren eine Restitutio ad integrum (S.a. 164, 95).

8.3. Prognose aus Art und Länge der Therapie und klinischem Verlauf

Die Art der Therapie spielt natürlicherweise eine entscheidende prognostische Rolle und wird in diesem Krankengut aussagekräftiger als ihre Länge. Die Chance der Gesundung hat seit 1948 bis 1971 um 60% zugenommen.

Die klinische Ausheilung von 108 Patienten ohne Restschäden (65,53%) (S.a.7.5.1.) erscheint als absolute Zahl bei 23,5% Verstorbenen gering, läßt aber die Aussage auf eine gute Prognose für diesen Personenkreis zu. Rezidive von 63 der z.T. jahrelang mit klinischer Unterbrechung behandelten Patienten (37,5%) korrigierendie Prognose nur in Bezug auf den Zeitfaktor, kaum im Ergebnis.

8.4. Prognose aus den Liquorwerten (S.a.6.4. und 6.5.)

Der opal- xanthochromen Verfärbung des Liquorskommt weniger qualitative Bedeutung zu, wie der Persistenz von Spinnwebgerinnseln im Nervenwasser. Die Zellzahl als Ausdruck der exsudativen Phase ist ein qualitativer Gradmesser für das momentane Stadium des Prozesses, läßt jedoch im eigenen Krankengut eine prognostische Beurteilung nur am Verlaufsvergleich in der Synopse mit der individuellen Abwehrkraft des Patienten und seiner Ansprechbarkeit auf eine Therapie zu (S.a.6.4.1.). Der Wert des Gesamteiweißes im Liquor unter

30% kann als prognostisch günstig ausgelegt werden, ebenso wie ein Liquorzucker unter 45 mg% und Chloride unter 436 mg% prognostisch schlechte Bedeutung haben. Zelldifferenzierung, Mastix- Reaktion und Elektrophorese sind prognostisch gering verwertbar. Der negative Nachweis des Tb- Bazillus bleibt prognostisch am günstigsten.

8.5. Soziale Konsequenz; Erwerbsminderung und Rehabilitation

Die soziale Position der M.t.- Kranken orientiert sich an den im Kapitel 7.5.2. und 7.5.4. beschriebenen Defektheilungen, Spätschäden und subjektiven Beschwerden mit deutlich negativer Auswirkung auf persönliche und berufliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zu den normellen Größen, wie sie in diesem Krankengut zu 11% angegeben sind. Rentenanträge werden zu 14,8% gestellt. 21% der Kranken bedürfen einer beruflichen Umschulung, 5,2 % der ständigen Pflege, wobei die endgültige Rehabilitationsquote offenbleibt. Entsprechend ergibt sich eine bei 50% liegende Zahl der zumindest temporären Erwerbsminderung, welche der sozialen Hilfe durch Familie, Staat und karitative Organisationen schon in diesem Spektrum große Aufgaben stellt.

9. Zusammenfassung

1. Die Meningitis tuberculosa wird jenseits des 16. Lebensjahres bei etwa 3-4 auf 1000 000 Einwohner der Bundesrepublik beobachtet. Verlässliche Zahlen, wie häufig sie unter allen tuberkulösen Patienten vorkommt, sind nicht genau anzugeben. Bei etwa 30% der Meningitis tuberculosa-Patienten werden klinisch bedeutsame andere Organmanifestationen festgestellt. Bei etwa 81% findet man unter Einsatz aller diagnostischen Methoden die pathogenetisch zugrunde liegenden Lungenveränderungen. Alle statistischen Angaben sind unsicher, da eine vollständige Erfassung keineswegs gewährleistet ist. Dazu kommt, daß nicht immer unterschieden wird zwischen ausschließlich klinischen Diagnosen und bakteriologisch gesicherten Erkrankungen. Bei der Seltenheit der Erkrankung kann man nur sehr schwer zu einem repräsentativen Krankengut kommen. Die eigenen Untersuchungen gehen aus von 170 Patienten (96 Männer, 74 Frauen), die aus verschiedenen Krankenhäusern der Bundesrepublik gesammelt wurden. Das Krankengut setzt sich zusammen aus Patienten der Universitätsnervenklinik München und den bei den verschiedenen Landesversicherungsanstalten gemeldeten Patienten. Sie waren zwischen 1948 und 1971 älter als 16 Jahre und an einer Meningitis tuberculosa erkrankt. Für die Diagnose wurde gefordert

entweder der bakteriologische Nachweis des Erregers aus dem Liquor oder der bakteriologische Nachweis des Erregers aus einer gleichzeitig bestehenden anderen Organ-Tuberkulose. Auch die autoptisch verifizierten Erkrankungen wurden einbezogen. Die ursprünglich vorgesehene 4. Gruppe des Krankengutes (nur klinisch zu vermutende Meningitis tuberculosa-Erkrankung und gleichzeitig bakteriologisch gesicherte Tuberkulose bei einer Kontaktperson) kam im Krankengut nicht vor.

Diese 170 Patienten mit gesicherter Meningitis tuberculosa lassen keine Aussagen zu über die allgemeine Häufigkeit der Erkrankung. Sie gestatten aber als homogene Gruppe Aussagen über den Krankheitsverlauf, den Liquorbefund und die Prognose. Das Krankengut wurde nach diesen Gesichtspunkten ausgewertet.

2. Etwa 30% der 170 Patienten hatten zu verschiedenen Zeiten eine klinisch manifeste andere Organ- Tuberkulose vor der Meningitis durchgemacht. Dabei ließ sich kein typischer Zeitabstand zur Meningitis finden. Naturgemäß war die Lungentuberkulose noch am häufigsten in der Anamnese zu finden (81% Lungentuberkulose, etwa 6% Knochentuberkulosen, andere Organtuberkulosen alle unter 5%). Bei 11% der 170 Kranken war auch durch Einsatz aller Untersuchungsmethoden keine Eintrittspforte des Erregers zu fassen. Vergleiche mit der Literatur sind wegen erheblicher

Diskrepanz in den Angaben nicht sinnvoll.

Hervorzuheben ist also, daß bei etwa 70% der 170 Kranken die Meningitis tuberculosa die klinische Erstmanifestation der Tuberkulose dargestellt hat.

3. Die Erkrankung bevorzugt eindeutig jüngere Patienten: etwas über $2/3$ der 170 Patienten erkrankten bis zum 30. Lebensjahr. Später zeigt sich die Meningitis tuberculosa offenbar nur selten, ohne Bevorzugung bestimmter Altersgruppen. Ein sicherer Geschlechtsunterschied in der Altersverteilung besteht nicht. Auch innerhalb der Gruppe der 16- 29-Jährigen zeigt sich eine deutliche Häufung bei den Jüngeren.- Diese Beobachtungen entsprechen voll den Literaturmitteilungen mit Ausnahme gelegentlicher Hinweise auf einen 2. Gipfel im Greisenalter. Im eigenen Krankengut liegt das Durchschnittsalter bei 29,3 Jahren.

4. Die Länge der Anamnese- der Zeitabstand zwischen den ersten klinischen Krankheitszeichen und der Diagnose- schwankt zwischen 10 Tagen und 3 Monaten. Im Durchschnitt vergingen 4-6 Wochen bis zur Diagnose. Auch dies deckt sich mit Literaturbeobachtungen. Eine Beziehung zwischen der Länge der Anamnese und dem Erkrankungsalter läßt sich nicht sichern.

5. Eine bestimmte Reihenfolge der Krankheitszeichen ist nur schwer aufzustellen, da die verschiedenen Krankengeschichten gerade hier unterschiedlichen Aussagewert besitzen und da nur selten eine klare Reihenfolge der verschiedenen Symptome aus den Krankengeschichten entnommen werden kann. Sehr häufig sind Angaben über die unspezifischen, "neurasthenischen" Beschwerden, wie vorzeitige Ermüdbarkeit, Mattigkeit usw., gefolgt von den allgemeinen Meningitissymptomen Kopfschmerz u. Fieber. Die speziellen neurologischen Symptome, die Augenmuskelparesen, neurologische Herdsymptome usw. treten dem gegenüber weit zurück. Sie werden sehr häufig erst bei bereits geklärter Diagnose beobachtet.

6. Bei Aufnahme in das Krankenhaus fanden sich bei etwa 30% floride andere Organtuberkulosen, am häufigsten Lungentuberkulosen. Eine Häufung gleichzeitig bestehender anderer Organtuberkulosen außer dem Lungenbefall war dagegen nicht nachzuweisen. In abnehmender Häufigkeit fanden sich Knochentuberkulosen, Aderhautbefunde, Nieren- und Genitaltuberkulosen, Milz- und Lebertuberkulosen. Mit der Meningitis gleichzeitige tuberkulöse Erkrankungen der Haut kamen nur in Einzelfällen zur Beobachtung. Auch hier ließ

sich keine Beziehung zwischen gleichzeitiger anderer Organ-tuberkulose und Lebensalter oder Länge der Vorgeschichte der Meningitis tuberculosa sichern.

7. Bei Feststellung der Diagnose zeigte sich bei 7% der Kranken kein sicherer Meningismus; 24% verschiedener Hirnnervensymptome; 21% wiesen eine Augenmuskelparese auf, 9% allgemeine Koordinationsstörungen. Zentralnervöse Ausfälle waren dem gegenüber nur vereinzelt zu beobachten, so bei 4 der 170 Kranken eine Hemiparese. Rund 1/4 der Kranken wies eine Stauungspapille auf, 7% miliare Aderhautherde.

8. 110 der 170 Kranken, rund 2/3, waren bei der Aufnahme mehr oder weniger schwer psychoorganisch verändert, immerhin aber rund 1/3 psychisch nicht sicher auffällig. Etwa 5% kamen bewußtlos in die Klinik. Die psychischen Symptome umfaßten alle Erscheinungsweisen eines akuten organischen Psychosyndroms. Produktive psychische Symptome waren dagegen selten, ein Delir usw. nur vereinzelt zu beobachten

9. Die allgemeinen Laborbefunde der Entzündung wie Leukozytose, Blutkörperchen- Senkungsgeschwindigkeit usw. streuten in den ausgewerteten Krankenblättern so weit, daß keine sinnvolle Korrelation zu erkennen war. Immerhin

verdient hervorgehoben zu werden, daß 43% der Kranken bei Klinikaufnahme eine normale Leukozytenzahl aufwies, während die BKS nur in 14% normal war (oberster Normwert 10/20).

10. Die Liquorbefunde vor der Behandlung konnten von allen 170 Kranken ausfindig gemacht werden. Sie entsprechen den bekannten Veränderungen : Die Zellzahl schwankte von geringeren Pleozytosen bis zu etwa 1000/3 ohne Häufung einer bestimmten Pleozytose. Meistens fand sich eine fast ausschließlich lymphozytäre, nur vereinzelt eine granulocytäre Meningitis. 86% wiesen eine Erhöhung des Gesamteiweißes auf (oberster Normwert 35 mg%). Eine Häufung bestimmter Eiweißwerte ergab sich nicht. So weit die Normomastix- Kurve bestimmt wurde, zeigte sie häufiger einen Rechtsausfall, entsprechend der Schrankenstörung. Die Anzahl der elektrophoretischen Untersuchungen unbehandelter tuberkulöser Meningitis ist im eigenen Krankengut so selten, daß daraus keine Aussage gemacht werden kann. Die Angaben über den Zuckergehalt sind schwer auszuwerten, da nur bei einer kleineren Anzahl der Kranken der gleichzeitige Blutzuckerwert vermerkt war, etwa 1/3 hat nach den Angaben über den absoluten Wert wohl einen erniedrigten Liquorzucker aufgewiesen. Der Chloridgehalt wurde nur bei

113 der 170 Kranken untersucht. Er war dabei in 81% pathologisch erniedrigt.

Somit entsprechen die Liquorbefunde an einem nach der diagnostischen Sicherheit ausgewählten Krankengut den allgemeinen Beobachtungen.

Eine Korrelation zwischen den klinischen und den Liquorbefunden aufzustellen, ist beim unterschiedlichen Aussagewert der Krankengeschichten von vornherein mit vielen Risiken belastet. Zwischen der Schwere der neurologischen Ausfälle und der Zellzahl läßt sich keine klare Beziehung herstellen; dagegen hatten Kranke mit schwereren psychoorganischen Ausfällen häufiger einen höheren Eiweißwert. Auch dies ließ sich jedoch nicht statistisch absichern.

11. Die Tuberkulinreaktion war bei etwa 90% der untersuchten Kranken positiv bei 1: 10 000. Eine Anergie war also nur selten zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation der tuberkulösen Meningitis nachzuweisen.

12. Bei 107 der 170 Kranken wurde das EEG untersucht mit 40% pathologischen Befunden (Allgemeinveränderungen).

Angiographische Befunde im unbehandelten Stadium waren bei den eigenen Kranken so selten, daß hier nicht weiter darauf einzugehen ist.

13. Die Therapie hat entsprechend der Länge des Beobachtungszeitraumes und der Vielfalt der behandelnden Ärzte sehr stark geschwankt. Über den Wert der einzelnen Therapie ist eine Aussage an Hand der eigenen Beobachtungen nur in der allgemeinen Form möglich, daß die Kombination verschiedener Medikamente der Verwendung eines einzelnen deutlich überlegen ist : Entsprechend den Literaturmitteilungen wurde bei einer ausschließlichen Streptomycinbehandlung nur in 30% eine Heilung erreicht, bei Kombination mit verschiedenen anderen Tuberkulostatika dagegen in 60%, bei zusätzlicher Verwendung von Glucocortikoiden in 80%. (jeweils bezogen auf die mit einem Verfahren behandelte Gesamtzahl der Kranken). Dagegen können wir über den Wert verschiedener Kombinationsbehandlungen keine weiteren Aufschlüsse den eigenen Beobachtungen entnehmen. Von allen 170 Kranken starben 43 (25,3%). Dabei handelt es sich vorwiegend um Patienten aus den frühen 50- iger Jahren, der Zeit, in der noch häufig ausschließlich mit Streptomycin behandelt wurde. Auch auf diese Weise zeigt sich also die Überlegenheit der Kombination⁵behandlung.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den in der Universitätsklinik München und anderen Häusern behandelten Kranken bestand nicht.

14. Das akute Stadium der Erkrankung überlebten 127 der 170 Kranken, rund $\frac{3}{4}$. Dabei ließ sich keine Bedeutung einer gleichzeitigen anderen floriden Organtuberkulose für den Ausgang der Erkrankung erkennen, auch keine Bedeutung des Erkrankungsalters oder der Länge der Vorgeschichte. Der Eindruck eines häufiger ungünstigen Ausganges der Erkrankung bei schweren klinischen Ausfällen am Therapiebeginn konnte nicht statistisch gesichert werden, wird jedoch auch in der Literatur immer wieder betont, ebenso die ungünstige prognostische Bedeutung eines schon am Anfang hohen Eiweißwertes im Liquor.

15. Von den 127 überlebenden Kranken waren schließlich 108 Pat. frei von neurologischen und psychopathologischen Ausfällen, 63,5% der ursprünglich 170 Kranken. Bei 19 Kranken blieben verschieden schwere Ausfälle zurück (Augenmuskelparesen, Hemiparesen, verschieden schwere psychoorganische Ausfälle). 7 dieser 19 Kranken waren so schwer krank, daß sie auf dauernde Pflege angewiesen waren.

Über die Spätprognose, etwa Entwicklung einer spinalen Arachnopathie mit einem Querschnittssyndrom usw. ergibt sich aus den Krankenblättern nichts. Die Frage der Spätprognose wäre nur durch eine weitere Anamnese zu klären. Sie konnte jetzt nicht durchgeführt werden.

Über das soziale Schicksal ist uns nur eine pauschale Aussage möglich: 82 der überlebenden 127 Kranken konnten wieder in ihrem alten Beruf tätig sein.

16. 56 der 72 Frauen waren zum Zeitpunkt der Erkrankung in einem gebärfähigen Alter. Bei 7 von Ihnen war es während der klinisch bereits manifesten Erkrankung zu einer Schwangerschaft gekommen. Drei von ihnen brachten gesunde Kinder zur Welt, 2 Frauen starben vor der Geburt ihrer Kinder. 2 Frauen hatten Fehlgeburten. Über die Häufigkeit einer Schwangerschaft nach Überstehen der tuberkulösen Meningitis ist ohne die fehlende Katamnese keine Angabe möglich.- Die Literaturangaben über die Bedeutung der Schwangerschaft für den Verlauf der tuberkulösen Meningitis widersprechen sich. Die eigenen 7 Beobachtungen ließen keinen sicheren Einfluß der Schwangerschaft auf den Verlauf der tuberkulösen Meningitis erkennen.

17. Wie oft es trotz BCG- Impfung zu einer M.t. kommt, war nicht feststellbar. Generell ist die prophylaktische Wirksamkeit der BCG- Impfung unbestritten, wie sich am Vergleich der Tbc- Morbidität zwischen der BRD (dort keine Impfpflicht) und der DDR (dort allgemeine Impfpflicht) erweist. (S. 41).

Literaturverzeichnis

- 1) ADAMS, J.H. , JENNETT, W.B.:
Acute necrotizing encephalitis: a problem in diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30
New Series , 248- 60 (1967) Eng.
- 2) AFFRONTI, Louis, F. PARLETT, R.C.CORNESKY, R.A.:
Electrophoresis in polyacrylamide gels protein and polysaccharide fractions from mycobacterium tuberculosis.
Amer. Rev. resp. 91 , 1-5 (1965) USA
- 3) ANDREOLI, G., PADULA, M.:
Contributo alla conoscenza della leptomeningite tuberculare cerebro- spinale,
Riv. Anat. 28, 3-6, 899-920 (1965) I
- 4) ARONSON, S.M. ARONSON, B.E. STEINER, M.:
Dis. Nerv. Syst. 31 , 64- 9 (Jan 70) in " Clinical neuropathological conference " , USA
- 5) ASHERON, R.A. JACKSON, W.P.U. LEWIS, B.:
Abnormalities of development assoziated with hypothalamic calcification after tuberculous meningitis
Brit. med. J.2., 839- 43 (1965) Eng.

6) ASKANAZY, M. :

Die Gefäßveränderungen bei der akuten tuberkulösen Meningitis und ihre Beziehungen zu den Gehirnläsionen

Dtsch. Arch.Klin.Med. 99, 333- 53, (1910) Ger.

7) AUBERTIN, J.:

Les difficultes du diagnostic de la méningite tuberculeuse chez l' adulte.

J. Med. Bordeaux 143, 955-72, (Juli 66) Fr.

8) BARRETT- CONNOR, E.:

Tuberculous meningitis in adults

Sth. med. J. 60 , 1061- 67, (1967) USA.

9) BECH, A.O., TAI, A.R.:

Unusual late sequelae of tuberculous meningitis

Tubercle 45 , 217- 22, (1964) Edinb.Scot.

10) BEHAR, A.J.:

Experimentell tuberculous meningitis in rabbits

Acta neuropath. 3, 40 (1963) Ger.

11) BENDER, F.:

Untersuchungen und katamnestische Erhebungen nach tuberkulöser Meningitis (Med. Klinik und Poliklinik, Univ. Münster, Westfalen, Rhein- Westf. Vereinigung für Tbc und Lungenheilkunde, Düsseldorf 12. XI. 1966).

Prax. Pneumol. 21 , 329- 336, (1967) Ger.

- 12) BERLIN, L. :
Tuberculoma of the brain
Amer. J. Roentgenol. 90 , 1185- 1192, (1963) USA
- 13) BETZ, H.:
Das Carotisarteriogramm bei der Men. tub.
Fortschr. Röntgenstr. 107 , 141-5, (Juli 67) Ger.
- 14) BEVAN- JONES, H. MILLER, D.L.:
Bacterial meningitis, 1962- 63
Mth. Bull. Minist. Hlth.Lab.Serv. 26 , 22-30, (Febr.
67) Engl.
- 15) BHAGWATI, S.N. , SHINGHAL, B.S.:
Raised intracranial pressure as a mode of presentation
in tuberculous meningitis
Neurol. 18 , 116 - 9 , (1970) Bombay India.
- 16) BHATIA, J.L. und THIND, G.S.:
Mit Ethioamid behandelte tub.Men.
T.B. Sanat., Amritsar, J. Indian med.Ass. 48
394-396 India
- 17) BLAHA, H. :
Prax. Pneumo. 26 521-29 (1972) Ger.

- 18) BOCHALLI , R. in :

Tbc- Forschungsgeschichte in der Zeit von 1878- 1958,
Thieme- Verlag , Stuttgart (1958) Ger.

- 19) BODECHTEL, G.GAGEL, O.:

Die Histopathologie der " vegetativen Kerne des
menschlichen Zwischenhirns am Beispiel der tubercu-
lösen Meningitis und Polioenzephalitis. "
Hdb. der Inneren Medizin Bd. V, 2. Teil 1930, Ger.

- 20) BORDIA, N.L.:

Diagnosis of tuberculous meningitis in India.
Journal Indian Med. Ass. 48 , 489-92 (1967)
India

- 21) BOSANQUET, F.D. DANIEL, P.M., VOLLUM, R.L.:

The tuberculin reaction of the cerebral meninges in the
guinea pig.
Brit. J. exp. Path. 34 , 376- 83 (1953) Eng.

- 22) BRODSKI, J., BROTMAN, K.:

Degenerative changes in the lumbal intervertebral disusion
persons recovering from tuberculous meningitis.
Probl. tuberc. Bac. 46, 9 , 86-9 (1968) Rum.

- 23) CAMPHYN, R.:

Meningik tuberculouse avec polynucleose du liquide cephalo-
rachidren
Ann.Soc. belge med. trop. 38 775-78, (1958) Bel.

- 24) CASTAGNE, P., LAPLANE, D. ESCOUROLLE, R. LACERT, P.:
Meningites tuberculeuses de l adulte signalees par une
paraplegie
Bull. Soc. med. hop. Paris , 118 , 179- 86, (27.Jan.67)
Fr.
- 25) CASTRO, M . u. LEPE, A.:
Cerebral tuberculoma.
Acta radiol. 1 , 821- 827, (1963) Stockholm Swed.
- 26) COLLOMB, H. LEMERCIER, G. VIRUEU, R. DUMAS, M.:
Thromboses vasculaires cerebrales multiples par
arterite au cours d une meningite tuberculeuse
Bull. Soc.med.Afr.Noire 12 , 813-22 (1967) Fr.
- 27) CONSTANINI, F.E., NINFO, V., PELLONE, M.:
Aspetti anatomo- patologici della Tbc- encephalica di
interesse chirurgico
Chir. ital. 18 , 752- 69, (Oct.66) It.
- 28) CONSTANIDIS, J.:
Tuberculomes bilateraux dans le centre ovale du cerveau
calcifies et ossifies
Ann. anat. path. Paris 15 , 197-205, (Apr./Jun 1970) Fr.
- 29) COSTIL, L.:
Les problemes bacteriologiques des meningitis tubercu-
leuses
Vie. med. 45 , 959- 60 (1964) Fr. Paris

- 30) COURTY, G., MARTRE, P. GIUMONT, COURTY, G.R.
TESSIER, R.:
Les méningites tuberculeuses
Bord. Med. 3 , 1805- 16, (1970) Fr.
- 31) CRUCHET, R.:
La méningitide tuberculeuse est elle curable ?
Congr. fanc. Méd. 24 e Sess. , Rapp. I., Paris:
Masson (1936) Fr.
- 32) COURVOISIER, B. FASEL, J. VERNET, A. BERTHOUD, E.:
Tbc und Panhypopituitarismus
Schwei med. Wschr. 90 870, (1968) Helv.
- 33) DASTUR, D.K. LALITHA, V.S. UDANI, P.M.a.PAREKH , U.:
The brain and meninges in tuberculous meningitis
Gross pathology in 100 Cases and pathogenesis
Neurol. India 18 , 86-100, Juni 1970, India Engl.
- 34) DASTUR, D.K. an UDANI, P.M.:
The pathology an pathogenesis of tuberculous
encephalopathy Bombay
Acta neuropath. 6 , 311-326, (1966) India.
- 35) DENNIG, H. in:
Lehrbuch der inn. Med. , Bd.I , S. 278- 82, 6. Auflg.
Thieme Stuttgart (1964)

36) DERECH, K. GDULA, K.:

A case of hypofunction of the anterior hypophysis associated with diabetes insipidus following tuberculous encephalomeningitis

Gruzlica 35 , 61-64 (Jan67) Pol.

37) DESAI, H.G. AKLESARIA , E.D.:

Ophthalmological aspects of tuberculous meningitis

J. Indian med. Ass. 49 , 429- 32 (1967) India

38) DODEN, W.:

Über die Tbc des Auges und seiner Adnexe

Wien. klin. Wschr. 79 , 69-74 (1967) Austr.

39) DONIACH, J.:

Changes in the meningeal vessels in acute and chronic (streptomycin- treated) tuberculous meningitis

J. Path. Bact. 61 , 253- 60 (1963) Scotl.

40) EFFERSON, P.:

Glucocorticoid in infectious diseases

Acta med. scand. 500 , 67-69 (1969) Swed.

- 41) DRIFT van der J.H.A.:
Meningitis tuberculosa
Med. T. Genesk. 112, 20, 929- 35, (18.Mai 1968)
Netherl
- 42) DRURY, M.I., O.LOCHLAIM, S.SWEENEY, E.
Tbc Meningitis with Diabetes insipidus
Brit. med. J. 1 . , 842 , (1968)
- 43) FAINBERG, M.G.:
Clinical characteristics of cerebral arachnoiditis
and serous meningitis in tuberculosis.
Vrac. Delo., Charkov, 8 , 75-80 (Aug.69) UDSSR
- 44) FALK, A.:
XII. Results of treatment in miliary tuberculosis:
A follow up study of 570 adult patients (U.S. Veterans
administrationarmed forces cooperative study of the
chemotherapy of tuberculosis)
Amer. Rev. resp. Dis. 91 , 6-12 ; (1965) USA
- 45) FAVEZ, G.:
Nouveausy mediecaments dans la therapeutique antituber
culeuse
Helv.med. Acta 49 , 66-80 Helv.

46) FAVEZ, G.:

Anticorps circulants mis en évidence par hémagglutination passive indirecte à l'aide de l'haptène tuberculinique dans la tuberculose évolutive chez l'homme.
Schweiz. med. Wschr. 54, 155, (1964) Helv.

47) FELDMANN, S.:

The clinical usefulness of adrenocortical hormones in tuberculous meningitis
Confin. Neurol. 23, 361, (1963) Helv.

48) FISCHER, N.N.:

Über bemerkenswerte Erscheinungen und Verlaufsweisen der tuberkulösen Meningitis
In: 5. Versamml. der Freien Vereinigung f. innere Med. im Königreich Sachsen, Bautzen, 16. Mai, 1909, Berichterstattung Dr. Heyn in Chemnitz
Dtsch. med. Wschr. 35, (1909, 1909) DDR Leipzig

49) FRANKL, J. VÁZSONYI, Z. BÉRCZI, A.:

Die Komplikationen des Alterlupus mit tuberculöser Meningitis
Zschr. Tbk. 126- 28, (1967/68) Leipzig DDR

50) FRICK, E.:

Über den fluoreszenzserologischen Nachweis einer zellständigen Komplementbindung durch Tb- Antikörper bei der tuberkulösen Meningitis.
Klin. Wschr. Berlin 45 1049-50 (1967) Ger.

51) FRICK, E.:

Zur Pathogenese entzündlicher Nervenkrankungen
Fortschr.Med. Berlin 87 Jg. Nr. 29 1191-1194,
(16.10.1969) Ger.

52) FRICK, E. LAMPL, F.:

Experimentelle Untersuchungen über eine tuberkulös -
allergische Reaktion am Zentralnervensystem
Zschr. Hyg. 137 Berlin , 130 - 44 (1953) Ger.

53) GAILLOUD, C. DUFOUR, R. RABINOWICZ, T.:

Uvéite tuberculeuse hypertension et hémiplégie,
endartérite et méningo- encéphalite tuberculeuses avec
lésions vasculaires generalisee
Clin. Opht. Univ. Labor. Neuropath. Inst.Anat.Path.
Lausanne.
Confin. neurol. Basel 25 , 234-247 (1965) Helv.

54) In : GEIGY, J.R. AG Pharma Basel Documenta Geigy
wissenschaftl. Tab. 7.Aufl. 631-36 Reaktion
Diehm, K.u. Leutner , C.1968)

55) GEMPERLI, R.:

Beitrag zu Isoniazid- induzierten fibrosierenden Arthro-
pathie.
Schweiz med.Wschr. 99, 1962- 65 (1969) Helv.

- 56) GOMEZ, A.J., ZIEHLER, D.K.:
Myelopathie- arachnoiditis secondary to tuberculous
meningitis
J. Nerv. Ment. Dis. 142 , 94-100, (1966) USA
- 57) GÖLIS, LA. in:
Praktische Abhandlung über die vorzüglichsten Krankheiten
des Kindesalters 1 (1815)
- 58) GREITZ, T.:
Angiography in tuberculous meningitis
Acta radiol. Stockholm, 2 , 369-78 (1964) Swed.
- 59) GUSEV, V.A.:
Tuberculous meningitis und pregnancy
Z. neuropat. psychiatr. , Moskva, 70 , 36-39 (1970)
UDSSR.
- 60) HAGER- MALECKA, B.:
Has the clinical picture of tuberculous encephalo-
meningitis changed ?
Gruzlica 36 , 475-9, May (1968) Pol.
- 61) HAMMER, B. :
Der Wert der Angiographie bei intrakraniellen basalen
Prozessen
Wien. med. Wschr. 118 , 571-4, (1968) Austr.

- 62) HAMPERL, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen
Anatomie, 27. Aufl. Springer - Berlin, Heidelberg,
New York, (1966) Ger.
- 63) HARRIS, G.A. : Subacute bacterial endocarditis presen-
ting with meningitis.
Brit. med. J. 2 1530, (1965) Eng.
- 64) HAZLEHURST, G.N.:
Studies on the intrathecal use of streptokinase- strep-
todornase in tuberculous and other types of bacterial
meningitis.
Amer. Rev. Tub. 71 , 12-29 (1955) USA
- 65) HEEPE, F., KERKHOFF, F. AUSTEMANN, O.:
Die gegenwärtige pathogenetische und epidemiologische
Situation bei der tuberculösen Meningitis der Erwachsenen
Medizinische Welt Stuttgart, 1935-41 (1958) Ger.
- 66) HEGGLIN, R.in :
Differentialdiagnose innerer Krankheiten für Ärzte und
Studierende S. 174- 6, 11. Aufl. Thieme Stuttgart
(1967), Ger.

- 67) HEIN, J. KLEINSCHMID, H.UEHLINGER, E. in:
Handbuch der Tuberkulose, Bd.I Thieme Stuttgart
(1958) Ger.
- 68) HEIN, J.KLEINSCHMID, H., UEHLINGER, E.in :
Handbuch der Tuberkulose Bd. IV Thieme Stuttgart
(1964) Ger.
- 69) HEITZMAN, M., JOHNSTON, G.S.:
Radioaktive bromide in the diagnosis of central nervous system disease
Dis Nerv. Syst. 31 , 483- 6, (1970) USA
- 70) HINMAN, A.R.:
Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital (1959) to 1963 Amer. Rev. resp. Dis. 95
670, 3 (1967) USA.
- 71) HOHENEGGER , M.:
Gestörter Tag- Nacht- Ausscheidungsrythmus für Wasser, Elektrolyte und NNR- Steroide bei cerebralen Erkrankungen.
Acta neuroveget. Wien 29 , 473-94 (1967) Austr.

- 72) HORSLEY, V.:
On chronic spinal meningitis
Brit. M. J. I , 513, 109 Eng.
- 73) HOWARD, W.L. KLOPFENSTEIN, M.D., STEINIGER, W.J.,
WOODRUFF, C.E.:
The loss of tuberculin sensitivity in certain patients
with active pulonary tuberculosis.
Chest 57 , 6 , 530- 4, (Jun. 1970) Illinois USA
- 74) HUEMPFNER, H.R. KLINGSOLVER, W.R. DEUSCHLE, K.W.:
Tuberculous meningitis caused by both mycobacterium
tuberculosis and atypical mycobacteria.
Amer. Rev. resp. Dis. 94 , 612- 4 (17 th Dec.1965)USA
- 75) HUFFMANN, G.:
Ungewöhnliche Symptomatik raumfordernder spinaler Pro-
zesse. Nervenarzt, Berlin 36, 74- 9 (1965) Ger.
- 76) HUGHES, J.E. ADAMS, J.H., ILBERT, R.C.:
Invasion of the leptomeninges by tumour: The differen-
tial diagnosis from tuberculous meningitis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. London, 26 83-9 (1963)
Eng.
- 77) ISFORT, A., MÜLLER- FAHLBUSCH, H.:
Angiographische Befunde bei Meningitis tuberkulosa
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 191 , 235-44, (1967) Ger.

- 78) ISRAEL, L. BOUVRAIN, A., SORS, M.C.:
Les réactions cutanées à la tuberculine des cancéreux
Intérêt pronostique.
Bull. Soc. Med. 118 , 5., 469-76, (1967) Fr.
- 79) JANSSEN, E.G., HEILMEYER, L. SCHOEN.R., DE RUDDER, B.:
Meningoencephalitis chronica und Spätschäden nach tuberkulöser Meningitis in : Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.
Neue Folge, Bd 12, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, (1957) Ger.
- 80) JONES, S.L.:
Neurological sequellae of tub. meningitis in children
Physiotherapy London 46 , 958-63, (Sept. 1966) Eng.
- 81) KAHL- KUNSTSTETTER, J. CIELOCH, H.:
Circumscribed tuberculous meningitis and ependymitis imitating cerebral tumor. Gruzlica 34 , 381-4
(Apr. 1966) Pol.
- 82) KLEINSCHMID , H.:
Antibiotische Therapie der Meningitis tuberkulosa.
Erg. ges. 13 , 71-94, (1956) DDR.

- 83) KLIOUVER, G.M. KHMARAR, B.Y.:

L'électrophorèse du liquide céphalosachidien dans le
diagnostique de la méningite tuberculeuse.

Z. neuropt. psychiatr., Moskva 66, 3, 346-9 (1966)UDSSR

- 84) KOCEN, R.S. PARSONS, M.:

Neurological complications of tuberculosis: Some unusual
manifestations

Quat. J.Med. Oxford, New Series 39 17-30 (Jan. 1970)Eng.

- 85) KOCH, H.

Über Meningitis tuberkulosa, Z. Kinderheilkunde 6, 263
(1913) Ger.

- 86) KOLAR, O., ZEMANN, W. CHIEMBRONIEWICZ, J. VESELY, F.:

Über die Bedeutung der eosinophilen Leukozyten bei neu-
rologischen Krankheiten

Wiener Zschr. Nervenheilkunde 27, 97-106 (1969) Aus.

- 87) KOZLOWSKI, K.:

Late spinal block after tuberculous meningitis

Amer. J.90, 1220 (1963) USA

- 88) KRAUSE, F.:

Zur Kenntnis der Rückenmarkslähmungen

Neurol. Zbl. Leipzig 26 383 und 424 (Situngsbericht)

(1907) Ger.

- 89) ~~KRO~~PACZEK , Z. OSTROWSKA, A.:
Studies on the blood enzymes in tuberculosis
Gruzlica 31 , 315-22 Warschau (Apr. 1963) Pol.
- 90) LEE, T.Y., BROWN, H.W.:
as
Tuberculous meningitis patients index cases in the
epidemiology of tuberculosis, Amer.J.Pub. Health.
N.Y. 58 , 10 , 1901-9 (Oct.1968) USA.
- 91) LEHRER, H.:
The angiographic triad in tuberculous meningitis
(a radiographic and clinicalpathologic correlation)
Radiology N.Y. 87, 829- 35, (1966) USA.
- 92) LETTERER, E. in:
Allgemeine Pathologie 717- 20, Thieme Stuttgart,
(1959) Ger.
- 93) LÜFFLER, W., PIOTTI, A.:
Die größten hämatogenen Streuungen, die Meningitis
tuberkulosa und die Miliartuberkulose des Erwachsenen
unter Streptomycinbehandlung.
In: FANCONI, G.LÜFFLER, W.:
Streptomycin und Tuberkulose, Schwabe Basel
(1948) Helv.

94) LORBER, J.:

Fibrinolytic agents in the treatment of tuberculous meningitis.

J. Clin. Path. London 17 , 353-4 (1964) Eng.

95) LORBER, J.:

The results of treatment of 549 cases of tuberculous meningitis

Amer. Rev. 69 , 13-25 (1954) USA.

96) LUSE, S.A.:

Pathology of chronic inflammation in the nervous system

Clin. Neurosurg. 14 , 227-37, (1966) USA.

97) MACIEJCZYK, A.:

Früh- und Spätergebnisse der Behandlung tub.Meningitiden bei Erwachsenen (Tbk- Krkhs Lodz)

Gruzlica 32 , 895- 901 (1964) Pol.

98) MACKAY, J.B.:

Tuberculous meningitis: 125 year survey in the Wellington area. N. Zealand Med. J. 66 , 82-9, (Feb.67) USA.

- 99) MADDALUNO, R., DIVERSI, D.:

Richerche Sul Contenuto Di Acido Glicuronica Nel
Sangue E Nel Liquor Nella Meningitis Tuberculare E
Nella Meningite Meningococcia Prima E Nel Corso
Del Trattamento.

Arch. Ital. Sci. Med. Trop. 49 , 311-8 (1968) It.

- 100) MADJIDOW, M.N.:

Contribution au problème de l'action thérapeutique
des corticostéroïdes dans la leptoméningite septique
expérimentale.

Z. nervopat. psychiatr. , Moskva, 66, 3, 343- 6
(1966) UDSSR.

- 101) MERREM, G.:

Die eitrigen Erkrankungen im Bereich des ZNS und seiner
Hüllen

Zschr. ärztl. Fortbild. Jena 61 1122-6, (Nov.67) DDR.

- 102) MESSERI, E. die RIZIO, M., PULVIRENTI, G.:

Proteine totali e protidogramma elettroforetico liquora-
le nelle meningiti

Arch. Ital. Sci. med. Trop. 49 , 153- 61 (1968) It.

- 103) MESSMER, E.:
Zur Therapie der Men. tub. des Erwachsenen
Dtsch. Med. J. 17 , 299-303, (31. May 66) Ger.
- 104) MOESCHLIN, S. BUSER, M.:
Therapiefibel der inneren Medizin für Klinik und
Praxis
247- 84, 3. Aufl. f. Thieme - Verlag Stuttgart (1969) Ger
- 105) MORGANI, J.B.: De sedibus et causis morborum per
anatomen indagatis libri quinque, 1961, Übersetzung
aus dem Lateinischen von Königsdörfer, G.H. und
Hermann, J.G.
- 106) MUKOMEL, M. A. :
The course of inoculation epidemic hepatitis in
patients with tuberculous meningitis
Z. mikrobiol. Moskva 43, 134- 6 (Sept. 66) UDSSR
- 107) MUMENTHALER, M.:
Neurologie für Ärzte und Studenten , 1. Aufl.
91-2, Thieme Verlag Stuttgart, (1966) Ger.
- 108) NARDI, F.L., SOVERCHIA, G.:
La nostra esperienza sull'andamento della meningite
tubercolare(1947-1964)
Atti Accad. fisiocrit. (Siena) 1 , 329-57
(1965) It.

- 109) NEUMANN, G.:
Tagungsberichte des internationalen Tuberkulose-
kongresses in Moskau 1972
Praxis der Pneumologie vereinigt mit " Der Tbc- Arzt"
26. Jg., Heft 2 , 122- 131, Stuttg., (Feb.1972) Ger.
- 110) NIGGEMEYER, H.:
Die tuberkulöse Hirnhautentzündung des Kindes als
therapeutisches Problem
Arch. Kinderheilk., Bd. 165 , 2. Heft, 133- 151,
(1961) und Bd. 166 , 1. Heft, 17-35, (1962) F. Enke
Stuttgart Ger.
- 111) NOETZEL, H. in:
BÜCHNER, F.:
Spezielle Pathologie des Nervensystems , 506- 10,
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin (1965) Ger.
- 112) NORRIS, F.H., GARVEY, P.H., SWALBACH, G.W.:
A mild form of tuberculous meningitis
Arch. Neurol. 10 , 398, (1964) Eng.
- 113) ORSZÁGH , J. KÁŠ, S. ZEMAN, V.:
Prispevek k diferenciálnímu diagnostice bazilární meningitidy
Cs. Neurol.Prag 29 , 128- 34, (1966) CSSR

114) QUWAINSKI , J.:

The value of allergometric examinations by the method of two - and of one in tuberculosis in adults.

Gruzlica 31 , Warszawa, 101- 14 (1963) Pol.

115) PARSONS, M. PALLIS, C.A.:

Intradural spinal tuberculoms (intradurale spin.
Tuberkulome)

Neurology (Minneap.) 15 , 1018- 1022 (1965) USA.

116) PEPYS, J.:

The relationship of nonspecific an specific factors
in tuberculin reaction

Amer. Rev. Tbc Baltimore, 71, 49-74 (1965) USA

117) PERNOD, J. LEGUAY, G. BATIME, J. ARCHANE , D.

TOURNOUX, P.:

L'encephalographie gazeuse fractionnée systématique
dans l'étude séquelles de la méningite tuberculeuse
du jeune adulte

Rev. tbc. Paris 34 , 385- 402 (1970) Fr.

- 118) PERREAU, P. JOULIN, M.:
La meningite tuberculeuse de l' alcoolique.
La gravite Press.med.67 , 1816-17 (1959) und
Zbl 157, 154, (1960) Fr.
- 119) PETTE, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des
Nervensystems Bd. 10 , Berlin 1935/36, Georg Thieme
Leipzig (1942) Ger.
- 120) PETTE, H., KALM, H.:
Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns. 1. Meningo-
encephalomyelitis tuberculosa. In: Handbuch der Inneren
Medizin Bd.V2, Neurologie, Springer Berlin (1953) Ger.
- 121) PETTE, H. in:BUMKE,O., FOERSTER,O.: Handbuch der Neuro-
logie
- 122) PLACE, V.A., PYLE, M.R. de la HUERGA, J.:
Ethambutol in tuberculous meningitis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 99, 783, (1969) USA.
- 123) QUIN, Ch.W.
Treatise of the dropsy of the brain. Bublin (1780) Eng.

- 124) RADKOVSKY, J.:
Tuberculous meningitis mortality as index of the incidence
of tuberculous infection in Czechoslovakia.
Bull. Int. Un. Tuberc. 41 , 275-82, (dec.1968) Fr.
- 125) RADVANYI, R. SCHREITER, G.:
Über das Schicksal defekt geheilter Kinder nach Meningi-
tis tuberkulosa.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 14 , 1 , 701-8 (1959) DDR.
- 126) REGLI, F.:
Die Meningitis purulenta.
Fortschr. Neurol.Psychiat. 34.Jahrg , Heft 9 , 499-510,
Stuttgart, Sept. (1966) Ger.
- 127) REICH, H.:
Die Tuberkulose, eine Infektionskrankheit
Berl. klin. Wschr. 37 , (1878) Ger.
- 128) RILEY, E.A.:
Combined pneumococcal and tuberculous meningitis
Amer. Rev. Tbc. 71 , 584-91 (1955) USA

- 129) RITOSSA, P.:

Richereche sul contenuto di acido glicuronico nel sangue e nel liquor nella meningite tubercular e nella meningite meningococcica prima e nel coros del trattamento

Arch. Ital. Sci. med. Trop. 49 , 311-18, (1968) It.

- 130) ROBERTS, M.;SHEPAARD, G.L. Mc CORMICK, R.C.:

Tuberculous meningitis after intrathecally administered Methylprednisolon Acetate

J.Amer.med.Ass. 200 , 894-6, (5.Juni 1967) USA.

- 131) RODRIGUEZ,-ARIAS, B. PONS- TORTELLÁ, COMA- FABRÉS,A.:

Lesiones tuberculosas encefálicas. Resumen esta distico y características anatomicas de los casos registrados en 298 necropsias clinicas Barcelona

Rev.Clin. Esp. 99 301-6 (15 Dec.1965) Sp.

- 132) ROSNOWSKI, A.:

Degeneration and giant- cell digestion of the elastic membrane of the blood vessels of the cerebral piamater in tuberculous in flamuation

Acta med. po. VI 2, 137 (1965) Pol

- 133) ROUIS, B.O.KHALED, A.A.:
A propos de 160 méningites tuberculeuses traitées à la
clinique des maladies infectieuses du C.H.U.d'Alger au
Cours de deux années (1965-66)
Tunis. med. 45 , 201 (May/june 1967) Tun.
- 134) ROWLATT, U.F.:
The effect of prolonged tuberculous meningitis on the
Brain and Spinal Cord.
Acta neuropath. 3, 532 , (1964) Ger. Berlin
- 135) SCHEID, W.:
Meningitis tuberculosa
In: Lehrbuch der Neurologie, S.
II.Aufl., Goerg Thieme Verlag Stuttgart (1966) Ger.
- 136) SCHEIDEGGER, S.:
Tuberculöse Encephalitis
Schweiz.Zschr.Path. 16, 1012-14 (1953) Helv.
- 137) SCHRADER, A.KAZMAIER, F., BODECHTEL, G.:
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder
2. Aufl. Thieme Stuttgart 338, 342 -7 (1963) Ger.

- 138) SCHRADI, A. ,BENE, J. SZABO, A. MOLNAR, E.:
Zur Verabreichung von Ethionamid- Chlorhydrat
bei Lungentuberkulose und Meningitis tuberculosa
Z. Tuberk. 127 , 307- 11 Leipzig (Mar 68) DDR
- 139) SALFELDER, K. LAMPEN, H.:
Pathologisch anatomische Befunde an der caudalen Hirn-
nervengruppe bei Men. tub. mit arterieller Hypertonie
Frankfurt. Z. Path. 63 , 222-34 (1952) Ger.
- 140) SEMENOVA, N.M.:
Resultats eloignes , consecutip au traitement de menin-
gite tuberculeuse chez les adultes , pratique sans
l'administration sous- arachnoide de segents.
Probl. Tuberk. 53 , 57-62 (1965) UDSSR
- 141) SEWELL, E.M.:
Treatment ob tuberculous Meningitis
Mod. Treatment Philadelphia V. 4 pt. 2 (1967) USA
- 142) SIEGENTHALER, W.:
Klin. Pathophysiologie 434- 40
Goerg Thieme- Verlag Stuttgart (1970) Ger.

- 143) SIMON, K.:
Poliomyelitis- Schluckimpfung (Typ II) und Tuberculose
Dtsch.med. Wschr. Stuttgart, 88 , 2251-52, (1963) Ger.
- 144) SINIOS, A.:
Komplikationen der BCG- Impfung
Materia med. Nordmark Uetersen, Holst. (3.März 1968) Ger.
- 145) SITTIG, O.:
Tuberkulöse Erkrankung des ZNS in :
BUMKE, O. und FÖRSTER, O.:
Hdb. der Neurologie, 12.Bd., Springer- Verlag Berlin
(1935) Ger.
- 146) SIWINSKA, I.:
Tuberculous encephalomeningitis du adults.
Therapeutic results and prognosis
Gruzlica Warszawa , 31 , 323- 3o (1963) Pol.
- 147) SOLÉ- LLENAS, I. TOLOSA, E. FUENMAYOR, P.:
Occlusion of the cerebral arteries in relation to intracranial expansive lesions.
Acta radiol. I, 9 , 487-93 (1969) Swed.

- 148) ŠRÁMKOVÁ, E. PROCHÁZKOVÁ u. NOVAK, M.:
Alkalische Leukozytenphosphatase bei Meningitis
und Meningoenzephalitis
Med.Klinik Berlin 64 , 1748- 52 (1969) Ger.
- 149) STEINHOFF, A. SÜDHOF, H.:
Die Rezidive bei der tub. Men. des Erwachsenen,
Häufigkeit und Prognose im Zusammenhang mit der Thera-
pie, Dtsch.med. Wschr. 80 , 1085 (1955) Ger.
- 150) STEMPIEN, R. FABIANOWSKI, J. PRSINSKS, A. SZULC-
KUVERSKA, J.:
Permeability of the cerebro- spinal fluid barrier for
the ¹³¹J-labelled human albumin
Neurol.Neurochir. Psychiat.pol. 2 , 517-21 (Jul.68) Pol.
- 151) STEWART, G.T.:
Fibrinolytic therapy in meningitis and ventriculitis
J. clin. Path. 17 , 355-59, (1964) Eng.
- 152) STOVÍČEK, J., STAROSTA, V. VRCHA, P.P.:
Contribution to the differential diagnosis of basilar
meningitis
Sborn. ved.Pracilek. Hradci Kralove X,1 , 69-78
(1967) CSSR.

- 153) SUDA, J.:
Folgezustände nach Men.tub.
Msch. Kinderheilk. 113 , 692-6 (1965) Ger.
- 154) SUMMERS, V.K., HIPLKIN, L.J. , OSBORNE HUGHES R.,
DAVIS, J.C.:
Panhypopituitarism after cured tuberculous meningitis
Brit.med.J., 1 , 359, (1968) Eng.
- 155) TAKEYA, S.:
Atlas series in neuropathology 14
Pathology of encephalomyelitis 2 Tuberculosis meningitis
2, Brain Nerve Tokyo 652-9 (17th July 1965) Jap.
- 156) TESSIER, R. COURTY, G.:
La tuberculose mixte: Tuberculoses pulmonaire et extra-
pulmonaire associées de l'adulte
Sem. ther. 44 , 324-7 (Mai 68) Fr.
- 157) TIETZE, H.U.
Klin. und epidemiolog. Beobachtungen bei Tbc im Kindes-
alter. Ein Beitrag zur Frage der BCG- Impfung
Med.Klin. 63 , 1 , 827-38 (1968) Ger.

- 158) O TOOLE, R.D., THORNTON, G.F. MUKHERJEE, M.K. NATH.,
R.L.:
Dexamethasone in tuberculous meningitis
Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy
Amer. Intern. Med. 70 , 39-48 (Jan. 69) USA.
- 159) UEHLINGER, E.:
Die pathologische Anatomie der hämatogenen Tuberkulose
Schweiz. med. Wschr. 46 , 1523-30 1811, (1967) Helv.
- 160) VOTO- BEMALES, L.F. ASPANZA, C. MEJRA, B.:
Lesions undulans de la méningoencefalitis tuberculose
Rev. neuro. psiquiatr. S. Paulo 21 , 511-35 (1955)
Brasilien.
- 161) WADIA, N.H., SINGHAI, B.S.:
Vascular changes in tuberculous meningitis - an arteriographic study in 33 patients.
Proc. Aust. Ass. Neurol. 5 , 623-9 (1968) Australia
- 162) WAHREN, W.:
Über Cortisonbehandlung bei einigen Erregerkrankheiten des Nervensystems
Dtsch. Z. Nervenheilk. 185 , 183-190 (1963) Ger.
- 163) WEINGÄRTNER, L.:
Die Bedeutung der Kortikoidtherapie für die Men. tub.
Tuberkulosearzt 17 , 750- 61 (1963) Ger.

- 164) WEISS, W., FLIPPIN, H.F.:
The changing incidence and prognosis of tuberculous
meningitis
(Pulmon. Dis. Serv. Dept. of Med. Philadelphia Gen. Hosp.
Philadelphia, Pa.)
Amer. J. med. Sci. 250 , 46-59 (1965) USA
- 165) WENDT, T., SIEDSCHLAG, W.D., UNGER, R.R.:
Zur Kenntnis der intracerebralen Tuberkulome
Zbl. Neurochir. 30 , 51-60 (1969) DDR.
- 166) WHYTT, R.:
Observations on the most frequent form of the hydro-
cephalus internus viz dropsy of the ventricels of the
brain, Works of Robert Whytt, edited by his son.
Edinburgh (1968) Scotland.
- 167) WIEZOREK, V., GREGER, J.:
Zur Bedeutung der Liquorcytologie für die neurologische
Diagnostik.
Münch. med. Wschr. 10 , 2245-49 (1965) Ger.

- 168) WIECZOREK, V. , STAHL, J. , BOCK, R.:
Zum Vorkommen von Riesenzellen im Liquor cerebro-
spinalis.
Dtsch.Z. Nervenheilk. 192 , 246-264 (1967) Ger.
- 169) WILKINSON, H.A. FERRIS, E.J. MUGGIA, A.L. CANTU, R.C.:
Central nervous system tuberculosis: a persistent disease
J. Neur. surg. 34 , 15-22 (1971) USA
- 170) ZOLLINGER, H.U. :
Pathologische Anatomie Bd.II , 502-4 II. Aufl. (1969) Ger

Herrn Prof. Dr. med. E. Frick und Herrn Priv.-Doz.
Dr.med.H.Angstwurm, die mir Anregung zum Thema gaben
und jederzeit Unterstützung bei der Materialsuche und
Bearbeitung leisteten, möchte ich meine dankbare Ver-
ehrung ausdrücken.

Für die Übernahme des Korreferates bin ich Herrn Prof.
Dr. med. A. Schrader zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. W. Spann danke ich für die Annahme
der Arbeit.

Frl. Foof, J., sei für ihre hilfsbereite Schreibaarbeit
Dank gesagt.

L e b e n s l a u f

Am 16.9.1942 wurde ich als Sohn des Offiziers Adolf Schönefeld und seiner Ehefrau Erika, geb. Tiedt, in Berlin geboren.

Nach Evakuierung und Flucht besuchte ich 1949- 63 die Grundschule und das humanistische Gymnasium in Bückeburg- Schaumburg - Lippe bis zum Abitur und Umzug nach Freiburg/ Breisgau.

1963- 65 diente ich freiwillig in der Gebirgsjägertruppe der Bundeswehr im Rahmen der Reserveoffiziersausbildung bis zum Leutnant.

Von Mai 1965- Dezember 1970 studierte ich in München Humanmedizin und famulierte u.a. in den USA.

Als Medizinalassistent war ich in der Neurologischen Universitätsklinik, der I. Chirurgischen und II. Inneren Abteilung der Städtischen Krankenhäuser München Schwabing und Harlaching, in Allgemeinpraxis- Assistenz und siebenmonatiger Graduiertenförderung der BRD für die Promotion beschäftigt. Nach der Approbation am 31. Oktober 1972 vertrat ich 4 Allgemeinärzte für 5 Monate und führte eine internistische Praxis 3 Monate.

Vom 1. Juli bis 31. August 1975 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen Universitätsklinik München.

Im Oktober 1975 absolvierte ich einen Lehrgang der Bundeswehr zur Beförderung zum Stabsarzt. (Res.).

Seit 1. Dezember 1975 bin ich wissenschaftlicher Assistent an der Urologischen Universitätsklinik München links der Isar.

München, den 16.2.1976

